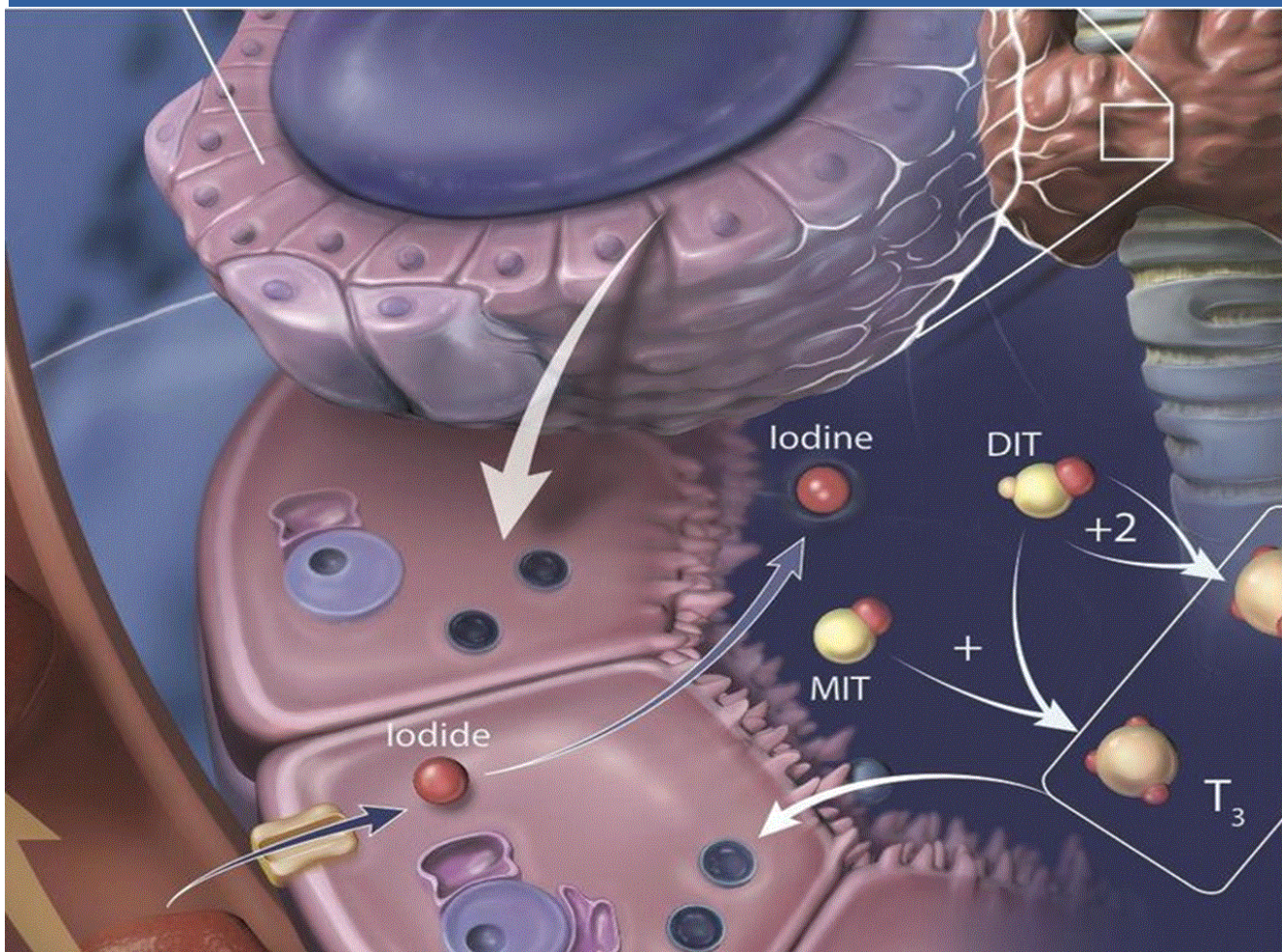


TAMFİRA ƏLİYEVƏ

TİREOTOLOGİYA



ƏLİYEVƏ TAMFİRA

TİREOTOLOGİYA

Dərs vəsaiti

*Azərbaycan Tibb Universitetinin
Elmi Şurasının (26 dekabr 2023-cü il,
protokol № 3) qərarı ilə nəşr edilməsi
təvsiyə olunmuşdur*

Bakı 2024

Rəyçilər:

- Əziz Cəmil oğlu Əliyev** – tibb elmlər doktoru, professor.
İ.M.Seçenov adına Birinci Moskva Dövlət Tibb Universitetinin (Seçenov Universiteti) Bakı filialının rektoru. Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Milli Onkologiya Mərkəzinin baş-boyun şişləri şöbəsində aparıcı elmi işçi və cərrah-onkoloq vəzifəsində çalışır.
- Gündüz Əhməd oğlu Əhmədov** – II Uşaq xəstəlikləri kafedrasının dosenti, t.e.d.

Dərs vəsaiti müasir endokrinologiyanın aktual probleminə - qalxanabənzər vəzinin xəstəliklərinə, patologiyasının aparıcı aspektlərinə, eləcə də böyük xalq təsərrüfatı əhəmiyyəti olan ən mühüm tibbi-sosial problemin həllinə həsr edilib.

Tədris vəsaitində qalxanabənzər vəzin disfunksiyasının və düyünlərinin müalicəsi üçün ən son tövsiyələr təqdim olunub.

Dərs vəsaiti tələbələr, rezidentlər, müəllimlər, elmi tədqiqat işi aparan şəxslər, qalxanabənzər vəzinin təbabəti sahəsi ilə maraqlanan istənilən ixtisasın praktik həkimləri, xüsusilə terapevtlər, endokrinoloqlar, ümumi-praktiki tibb mütəxissələri üçün nəzərdə tutulub.

Tədris vəsaiti görkəmli alim, Azərbaycan endokrinologiyasının banisi, yaradıcısı, Respublika Dövlət Mükafatı laureatı, əməkdar elm xadimi, professor Tamerlan Əziz oğlu Əliyevin xatirəsinə həsr olunub.

Müəllif dərs vəsaitin yaradılması, hazırlanması və korreksiyasında səmərəli köməyə, operativliyə və peşəkarlığa görə «II daxili xəstəlikləri» kafedrasının əməkdaşlarına – t.ü.f.d. K.S. Xappalayeva, t.ü.f.d., dos. A.Q. Mustafayeva, t.ü.f.d. Z.İ. Cəfərova və t.ü.f.d. A.R. Tariverdiyevaya dərin minnətdarlığını bildirir.

DOI: <https://doi.org/10.36719/2024/672>



*Bu kitabı mən dərindən sevdiyim atama
Respublika Dövlət mükafatı laureatı, əməkdar elm xadimi,
professor Tamerlan Əziz oğlu Əliyevə
həsr edirəm.*

ÖN SÖZ

Tamerlan Əliyev əmək fəaliyyətinə 1945-ci ildə Azərbaycan Dövlət Tibb İnstitutunun fakültə terapiyası kafedrasında (indiki daxili xəstəliklər kafedrası) başlayıb və ömrünün sonunadək burada çalışıb. Onun çoxcəhətli elmi tədqiqatlarının əsasını Azərbaycanın kurort amillərinin müalicəvi təsiri, endokrin sistem xəstəliklərinin patogenezinin, klinikasının və müalicə üsullarının öyrənilməsi, qanın laxtalanma, əks laxtalanma və fibrinoliz sistemində patoloji şəraitdə baş verən dəyişikliklər və onların korreksiya üsulları, miokard infarktının müalicəsi və digər problemlər təşkil edib.

Professor Tamerlan Əliyev apardığı elmi-tədqiqat işlərinin nəticələrinə əsasən, 1969-cu ildə “Şəkərli diabetin müxtəlif formaları olan xəstələrdə periferik damarların vəziyyəti; metabolizmin və qanın laxtalanmasının bəzi göstəriciləri” mövzusunda doktorluq dissertasiyasını müdafiə edib.

1975-ci ildə Tamerlan Əliyevin təşəbbüsü və səyi nəticəsində Fuad Əfəndiyev adına 4 nömrəli Bakı Şəhər Klinik Xəstəxanasının nəzdində 90 yerlik endokrinologiya şöbəsi yaradılıb. Həmin dövrdə Tamerlan Əliyevin təşəbbüsü ilə daxili xəstəliklər kafedrasının nəzdində Azərbaycanda ilk dəfə intensiv kardioloji yardım şöbəsi yaradılıb, reanimasiya və intensiv terapiya bloku, funksional diaqnostika şöbəsi təşkil edilib.

Novator alimin təşəbbüsü ilə keçmiş SSRİ miqyasında ilk dəfə 4 nömrəli klinik xəstəxananın nəzdində miokard infarktı və şəkərli diabeti olan xəstələrin distansion diaqnostikası, təxirəsalınmaz yardımı, həmçinin intensiv terapiyası təşkil edilib.

Tamerlan Əliyevin Azərbaycan tibb tarixi salnaməsinə qızıl hərflərlə yazılmış xidmətlərindən biri də bilavasitə onun təşəbbüskarlığı, təşkilatçılığı ilə inşa edilərək fəaliyyətə başlayan Səhiyyə Nazirliyinin akademik C.Abdullayev adına Elmi-Tədqiqat Kardiologiya İnstitutudur.

Tamerlan Əliyev respublikamızda endokrinologiya və kardiologiya elminin inkişafına təkan verib, on ilə yaxın müddət ərzində Respublika Endokrinologiya Cəmiyyətinin sədri olub. Onun rəhbərliyi ilə 25 elmlər namizədi və 5 elmlər doktoru hazırlanıb.

Tamerlan Əliyevin müəllifi olduğu “Klinik-diaqnostik laborator tədqiqat üsulları”, “Şəkərli diabet haqqında ətraflı məlumat”, “Biokimyəvi tədqiqat üsulları”, “Şəkərli diabet”, “Prediabet”, “Karbhidrat mübadiləsinin pozulmaları və ürəyin işemik xəstəliyi”, “Şəkərli diabet zamanı qan dövrəni pozulmaları və onların tənzimi”, “Endokrinologiya” və digər bu kimi əsərlər indi də öz aktuallığını saxlayır, həkimlər və tələbələr tərəfindən geniş istifadə olunur.

Respublikamızda endokrinologiyanın inkişafında digər alimlərin xidmətləri böyük olub.

Bunlardan professorlar: İsgəndər Orucov, Zülfüqar Məmmədov, Mikayıl Ələkbərov, Fikrət Mirsəlimov, Ağasəf Mirzəzadə, Təyyar Qurbanov, Rafiq Məmməd həsənovu; tibb elmləri namizədləri: Həşim Hüseynov, Laçın İsmayılov, Əlfəddin Abdullayevi və başqalarını göstərmək olar.

1991-ci ildən, bu günə kimi respublikada endokrinoloji xidmətə əməkdar elm xadimi, Azərbaycan Tibb Universitetinin, Daxili xəstəliklər kafedrasının müdiri, tibb üzrə elmlər doktoru, professor Rafiq Musa oğlu Məmməd həsənov rəhbərlik edir.

Nəticədə söyləmək lazımdır ki, oxucuya tədgim olunan bu kitab, tireo-idologiya sahəsində müasir məlumatların bütün praktik aspektlərini, tez proqressivləşən bioloji elmin və kliniki praktik sahənin bütün aspektlərini əhatə edir.

Müəllif

MÜNDƏRİCAT

Ön söz	5
Qəbul olunmuş qısaldılmaların siyahısı	14
I FƏSİL Qalxanabənzər vəzi tədqiqatlarının tarixi	18
II FƏSİL Qalxanabənzər vəzinin anatomiyası və fiziologiyası	26
<i>Hipotalamo-hipofizar-tireoid tənzimləmə sistemi</i>	31
<i>Tireoid hormonların biosintezi</i>	35
<i>Hormonların daşınması</i>	37
<i>Hormonların metabolizmi</i>	39
<i>Kalsitonin</i>	41
<i>Tireoid hormonların rolu</i>	44
<i>Tioksirin və triyodtironinin effektləri</i>	44
III FƏSİL Epidemiologiya	49
IV FƏSİL Qalxanabənzər vəzi xəstəlikləri olan xəstələrin müayinə üsulları	54
4.1. Obyektiv müayinə üsulları	54
4.2. Laborator üsullar	57
4.3. Instrumental üsullar	64
V FƏSİL Qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin təsnifatı	82
VI FƏSİL Hipotireoz sindromu	86
6.1. Birincili hipotireoz	87
<i>Xroniki autoimmun tireoidit</i>	87
<i>Yatrojen hipotireoz</i>	90
<i>Yod çatışmazlığı</i>	91
<i>Yod artıqlığı</i>	93
<i>Dərman preparatları</i>	94
<i>Birincili hipotireozun nadir səbəbləri</i>	95
6.2. İkincili hipotireoz	95
6.3. Anadangəlmə hipotireoz	96

6.4. Hipotireoz zamanı orqan və sistemlərin dəyişməsi	101
<i>Maddələr mübadiləsi</i>	102
<i>Sinir sistemi</i>	104
<i>LOR – orqanlarının dəyişikləri</i>	107
<i>Dayaq-hərəkət sistemi</i>	108
<i>Ürək-damar sistemi</i>	109
<i>Tənəffüs sistemi</i>	114
<i>Mədə-bağırsaq traktı</i>	118
<i>İfrazat sistemi və su-duz mübadiləsi</i>	119
<i>Reproduktiv sistem</i>	120
<i>Endokrin vəzilər</i>	125
6.5. Klinik şəkli	127
<i>Eutireozun “hipotireoid maskası”</i>	135
6.6. Diaqnostika	138
<i>Laborator diaqnostika</i>	138
<i>Etioloji diaqnostika</i>	145
6.7. Əvəzedici terapiya	153
<i>Hipotireozun əvəzedici terapiyasının ümumi prinsipləri</i>	154
<i>Osteopeniya sindromunun inkişaf etməsi riski</i>	164
<i>Levotiroksinin “blokla və əzələ” sxemi üzrə təyin olunması</i>	166
<i>Anadangəlmə hipotireozun müalicəsi</i>	168
<i>Tranzitor hipotireozun müalicəsi</i>	170
<i>Hipotireozun müalicəsi zamanı problemlər</i>	170
6.8. Miksedematoz koma	172
<i>Təyini və epidemiologiyası</i>	172
<i>Etiologiyası və patogenezi</i>	173
<i>Kliniki şəkli və diaqnostikası</i>	175
<i>Müalicəsi və proqnozu</i>	178
6.9. Subkliniki hipotireoz	180
<i>Təyin olunması</i>	180

	<i>Epidemiologiyası</i>	181
	<i>Diaqnostikası</i>	181
	<i>Etiologiyası</i>	182
	<i>Kliniki şəhili</i>	182
	<i>Sinir sistemi</i>	182
	<i>Ürək-damar sistemi və lipid mübadiləsi</i>	183
	<i>Reproduktiv sistem</i>	185
	<i>Digər orqan və sistemlərin dəyişməsi</i>	185
	<i>Müalicə</i>	186
6.10.	Böyüklərdə hipotireozun skriningi	190
6.11.	Anadangəlmə hipotireozlu uşaqların dispanser müşahidəsi və proqnozu	198
VII FƏSİL	Tireotoksikoz sindromu	225
7.1.	Tireotoksikozun kliniki təzahürləri	227
	<i>Ürək-damar sistemi</i>	228
	<i>Karbohidrat, züal və lipid mübadiləsi</i>	233
	<i>Simpatik sinir və katexolaminlər</i>	233
	<i>Sinir sistemi</i>	234
	<i>Əzələlər</i>	235
	<i>Gözlər</i>	237
	<i>Dəri və saçlar</i>	137
	<i>Tənəffüs üzvləri</i>	238
	<i>Həzm üzvləri</i>	238
	<i>Sümük toxuması: kalsium və fosfor mübadiləsi</i>	239
	<i>Böyrəklərin funksiyası: su-elektrolit balansı</i> ..	240
	<i>Hemopoez</i>	240
	<i>Hipofiz və böyrəküstü vəzi qabığının funksiyası</i>	241
	<i>Reproduktiv funksiya</i>	242
7.2.	Tireotoksikozun laborator diaqnostikası	243
7.3.	Diffuz toksiki ur (Qreyvs xəstəliyi, Bazedov xəstəliyi)	244

	<i>Patogenez</i>	249
	<i>Qreyvs xəstəliyinin risk faktorları</i>	255
	<i>Qreyvs xəstəliyi zamanı orbitopatiyanın və dermatopatiyanın inkişafının risk faktorları və patogenezi</i>	258
	<i>Qreyvs xəstəliyinin gedişi</i>	261
	<i>Patohistologiya</i>	262
	<i>Patofiziologiya</i>	265
	<i>Kliniki şəkli</i>	266
	<i>Qalxanabənzər vəzi</i>	266
	<i>İnfiltrativ orbitopatiya və dermatopatiyanın təzahür etməsi</i>	267
	<i>Laborator testlər</i>	272
	<i>Diferensial diagnostika</i>	276
	<i>Müalicə</i>	278
7.4.	Tireotoksiki kriz	311
	<i>Kliniki şəkli</i>	311
	<i>Tireotoksiki krizin müalicəsi</i>	312
7.5.	İrsi qeyri-immun hipertireoz	315
7.6.	Çoxdüylü toksiki ur	315
	<i>Patogenez</i>	315
	<i>Kliniki şəkli</i>	316
	<i>Laborator testləmə və diferensial diagnostikası</i>	318
	<i>Müalicə</i>	319
7.7.	Toksiki adenoma	320
	<i>Patogenez</i>	320
	<i>Kliniki şəkli</i>	320
	<i>Laborator göstəricilər</i>	322
	<i>Müalicə</i>	323
7.8.	Yodla induksiya olunmuş tireotoksikoz	325
	<i>Amiodaron</i>	327

7.9.	Tireotrop hormonun artıq sekresiyası ilə əlaqəli hipertireoz	336
7.10.	Tireoid hormonlara qarşı rezistentlik sindromu ...	336
7.11.	Xorionik qonadotropin səbəbli hipertireoz	338
7.12.	Keçici tireotoksikoz	340
	<i>Autoimmun Haşimoto tireoiditi nəticəsində keçici tireotoksikoz</i>	341
	<i>Ağrısız autoimmun tireoidit zamanı tireotoksikoz</i>	341
	<i>Ağrılı autoimmun tireoidit zamanı tireotoksikoz</i>	342
	<i>Dərman tireoiditi</i>	344
7.13.	Qalxanabənzər vəzi tərəfindən radioaktiv yodun tutulmasının zəifləməsi fonunda tireotoksikozun digər səbəbləri	344
	<i>Ekzogen tireoid hormonların artıq dozada qəbulunun nəticəsində tireotoksikoz</i>	345
	<i>“Hamburger” tireotoksikozu</i>	346
	<i>Qalxanabənzər vəzi xaricində sintez olunan tireoid hormonlar səbəbindən tireotoksikoz ...</i>	346
	<i>Qalxanabənzər vəzinin metastazlaşan karsinoması</i>	347
7.14.	Subkliniki hipertireoz	348
VIII FƏSİL	Diffuz və düyünlü qeyri-toksiki ur	387
	<i>Etiologiya və patofiziologiya</i>	389
	<i>Xəstəliyin gedişi</i>	393
	<i>Kliniki şəkli</i>	394
	<i>Anamnez və fizikal müayinə</i>	397
	<i>Laborator testləmə</i>	400
	<i>Tədqiqatı vizuallaşdıran üsullar</i>	401
	<i>Qalxanabənzər vəzinin aspirasion biopsiyası</i>	409
	<i>Xoşxassəli qeyri-toksiki diffuz və ya düyünlü urun müalicəsi</i>	417

	<i>Bədxassəli düyünlü urun müalicəsi</i>	423
8.1.	Qalxanabənzər vəzi şişləri tiplərinin təsnifatları ..	423
	<i>Qalxanabənzər vəzidə şiş prosesinin inkişaf mərhələləri</i>	425
	<i>Folikulyar adenoma</i>	429
	<i>Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinoması</i>	433
	<i>Qalxanabənzər vəzinin aşağı diferensiasiyalı (adalı, solid və ya trabekular) karsinoması</i>	451
	<i>Qalxanabənzər vəzinin qeyri-diferensial (anaplastik) karsinoması</i>	452
	<i>Qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoması</i>	453
	<i>İlkin bədxassəli limfoma</i>	458
	<i>Qalxanabənzər vəzinin papilyar və follikulyar karsinoması</i>	486
IX FƏSİL	Tireoiditlər	522
9.1.	Kəskin tireoidit	522
9.2.	Yarımkəskin tireoidit	525
9.3.	Autoimmun tireoidit	531
9.4.	Doğuşdan sonrakı tireoidit	535
9.5.	Ağrısız tireoidit	539
9.6.	Sitokinlə induksiyanmış tireoidit	542
9.7.	Amiodaronla induksiya olunmuş tireopatiyalar ..	544
9.8.	Ridel tireoiditi	547
X FƏSİL	Hamiləlik və qalxanabənzər vəzi	556
	<i>Dölün qalxanabənzər vəzisinin embriologiya və fiziologiyası</i>	560
	<i>Hamiləlik zamanı qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin diaqnostikası</i>	562
	<i>Yod çatışmazlığı xəstəlikləri</i>	569
	<i>Hamiləlik zamanı eutireoid urun müalicəsi</i>	573
10.1.	Hipotireoz və hamiləlik	576
10.2.	Tireotoksikoz və hamiləlik	586
10.3.	Doğuşdan sonrakı tireoidit	595

10.4.	Düyünlü ur	596
10.5.	Qalxanabənzər vəzinin xərçəngi	598
10.6.	Qalxanabənzər vəzi patologiyası olan qadınlarda hamiləliyin planlaşdırılması	599
	<i>Hamiləlik zamanı qalxanvari vəzinin xəstə- likləri olan xəstələrin müşahidəsinin psixoloji aspektləri</i>	601
XI FƏSİL	Qalxanabənzər vəzinin nadir xəstəliklərinin diaqnostikası	610
	<i>Qalxanabənzər vəzi vərəmi</i>	610
	<i>Qalxanabənzər vəzinin exinokokkozu</i>	615
	<i>Qalxanabənzər vəzinin göbələk xəstəlikləri</i>	617
	<i>Qalxanabənzər vəzinin amiloidozu</i>	619
	<i>Qalxanabənzər vəzinin sifilisi</i>	621
	<i>Qalxanabənzər vəzinin limfoqranulomatozu ..</i>	621
	<i>Qalxanabənzər vəzinin sarkoidozu</i>	622
	<i>Aberrant və ektopik ur</i>	623
	<i>Dil kökünün uru</i>	624
	<i>Döş sümüyü arxası və döş qəfəsi daxili ur</i>	625
	<i>Boyunun orta kistaları</i>	626
	<i>Yumurtalıq uru</i>	627
	<i>Qalxanabənzər vəzinin teratomu</i>	627
	<i>Xemodektomalar</i>	628
	<i>Qalxanabənzər vəzinin ikincili metastatik şişləri</i>	629
	<i>Çoxsaylı endokrin neoplaziyası</i>	630
XII FƏSİL	Qalxanabənzər vəzinin patologiyası ilə əlaqəsi olan kongenital sindromlar	640
	<i>Allan Herndon-Dudley sindromu</i>	640
	<i>Pendred sindromu</i>	641
	<i>Bamford-Lazarus sindromu</i>	643
	<i>Beyin-ağciyər-tiroid sindromu</i>	644
	<i>Kocher-Deber-Semilanj sindromu</i>	645

<i>Xoreoatetoz</i>	646
<i>Ektodermal displaziya, hipohidroz, hipotiroi- dizm, siliyer diskineziya</i>	650
<i>ÇEN 2; çoxlu endokrin adenomatoz tip 2; Sipple sindromu</i>	650
<i>Van Wyk-Grombach sindromu</i>	653
<i>McCune-Olbrayt-Braytsev sindromu</i>	655
<i>Williams sindromu</i>	656
<i>Cinsi disgenezi</i>	656

ABBREVIATURA

QV, QBV	- qalxanabənzər vəzi
QÜA	- qanın ümumi analizi
TSH	- tireoid stimüləedici hormon
T ₃	- triyodtironin
T ₄	- tiroksin
MSS	- mərkəzi sinir sistemi
TRH	- tireotropin rilizinq hormon
MYT	- monoyodtirozin
DYT	- diyodtirozin
TBQ	- tironin birləşdirici qlobulin
TƏQ	- tiroksin əlaqələndirici qlobulinin
TBPA	- T ₄ -birləşdirici prealbumin
rT ₃	- reversiv triyodtironin
TQ	- tireoqlobulin
AT-TQ	- tireoqlobulinə həssas anticisimlər
AT-TPO	- tireoperoksidazaya həssas anticisimlər
AT-rTTH	- tireotrop hormonun reseptorlarına həssas anticisimlər
USM	- ultrasəs müayinəsi
NAB	- nazik iynəli aspirasion biopsiya
AİT	- autoimmun tireoidit
YÇX	- yod çatışmazlığı xəstəlikləri
ASLP	- aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər
YSLP	- yüksək sıxlıqlı lipoproteinlər
TQ	- triqliseridlər
PTH	- parathormon
ÜVS	- ürək vurğularının sayı
VH	- vurğu həcmi
ÜİX	- ürəyin işemik xəstəliyi
KFK	- kreatinfosfokinaza
LDQ	- laktatdehidrogenaza
AST	- aspartataminotransferaza

ADH	- antidiuretik hormon
LH	- lüteinləşdirici hormon
APS	- autoimmun poliqlandulyar sindrom
BH	- böyümə hormonu
IGF-1 və	
IGF-2	- insulinəbənzər böyümə faktorları
ITTG	- İnternational thyroid testing guidelines
AKTH	- adrenokortikotrop hormon
ATA	- Amerika Tireoid Assosiasiyası
AACE	- Amerika Klinik Endokrinoloqlar Assosiasiyası
EOP	- endokrin oftalmopatiya
EÇS	- eritrositlərin çökmə sürəti
ÇEN	- çoxlu endokrinadenomatoz
UM	- uzaq metastazlar
RNT	- RNT
PET	- pozitron-emissiya tomoqrafiyası
XQ	- xorionik qonadotropin
PTU	- propiltiourasil
DST	- doğuşdan sonrakı tireoidit
YDQBVX	- yüksək diferensasiya olunmuş QBV xərcəngi
QBVMX	- QBV-nin diferensasiya olunmamış və medulyar xərcəngi
RFP	- radiofarm preparat
RKT	- rentgenokontrast tomoqrafiya
ÇEN	- çoxsaylı endokrin neoplaziya
AmİT-2	- amiodaronla induksiya olunmuş tireotoksikoz 2-ci tip
AmİT-1	- amiodaronla induksiya olunmuş tireotoksikoz 1-ci tip
DST	- doğuşdan sonrakı tireoidit
QSİP	- qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparat
RCP	- Böyük Britaniya Kral həkimlər kolleci
ACP	- Amerika həkimlər kolleci
YÇX	- yod çatışmazlığı xəstəlikləri
STH	- somatotrop hormon
QAQ	- qlikozaminqlikanları

VH	- vurğu həcmi
KRT	- köməkçi reproduktiv texnologiyalar
EKM	- ekstrakorporal mayalanma
QX	- Qreyvs xəstəliyi
UEY	- uşaqlarda erkən yetkinlik

I FƏSİL

QALXANABƏNZƏR VƏZİ TƏDQİQATLARININ TARİXİ

Qalxanabənzər vəzi tədqiqatlarının tarixi öz kökləri ilə əsrlərin dərinliyinə gedir. Qalxanabənzər vəzi barəsində yazılan ilk mənbələr bizim eradan əvvəl III minilliyə təsadüf edir. Onlardan biri kimi “Xuan-Ti-Ney” kitabıdır. Burada kretinizm və ur kimi patologiyalar təsvir olunur. Qədim Çində qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin müalicəsi üçün yodla zəngin olan dəniz yosunlarından istifadə olunurdu. Hələ qədim Misirdə Tota ilahəsinin ur və hipotireoz əlamətləri olan şəkillərini aşkar etmək mümkündür. Bizim - 2700-cü ildə - imperator Şen Nunqun reseptlərində zobun müalicəsi üçün yosunların istifadəsi göstərilir. Eramızdan əvvəl 1600-cü ildə çinlilər zobun müalicəsində dəniz yosunlarından və yandırılmış süngərdən istifadə edirdilər. E.ə. 300-cü ildə Ayurveda, hindilərin müqəddəs mətnində, zob, b.e.ə. 40-cı ildə təsvir olunur. Pliniy, Vitruviy və Yuvenal zobun Alpda yayılmasını və müalicəsində yandırılmış dəniz yosunlarından istifadə olunmasını göstərir. E.ə 138-ci ildə yunan həkimi Soranus hamiləlikdən sonra boyun şişlərinin əmələ gəlməsi barədə məlumat verir.

Selsiy və Hippokrat öz işlərində urun simptomlarını təsvir etmişlər. Qalxanabənzər vəzinin ilk morfoloji təsviri bizim eranın II əsrində Qalen tərəfindən verilmişdir. O, qalxanabənzər vəzinin səs aparatının bir hissəsi olduğunu təxmin edirdi.

E.ə. 650-ci ildə Sun Ssu-Mo çin həkimi, qurudulmuş, toz halında üyüdülmüş molluskların çanağını və çox narın doğranmış qalxanabənzər vəzidən zobun müalicəsi üçün istifadə etmişdir.

E.ə. 961-ci ildə Abul Kasim El-Hakin III of Cordoba xəlifənin şəxsi həkimi ilk dəfə olaraq tireoidektomiyanı təsvir etmiş və qalxanabənzər vəzinin iynə ilə biopsiyasını yerinə yetirmişdir.

E.ə. 1170-ci ildə Roger Salerno zobun müalicəsində yosunlardan istifadə etmişdir.

E.ə. 1200-cü ildə Arnaldo de Villanova xəbər verir ki, cavanlarda erkən mərhələlərdə zobun müalicəsində dəniz yosunlarından istifadə oluna bilər.

E.ə. 1475-ildə çin həkimi Vanq Hey zobun müalicəsində üyüdülmüş qalxanabənzər vəzidən istifadə etməyi tösiyə edir. E.ə. 1500-ci ildə Leonardo da Vinçi buna diqqət yetirmiş və qalxanabənzər vəzin şəklini çəkmişdir.

VI əsrin əvvəlində, K. Qalen qalxanabənzər vəzinin xarici görünüşünün ilk dəfə qısa təsvirini vermişdir.

1543-cü ildə bu vəzi ətraflı öyrənilmiş və Vezali tərəfindən təsvir edilmişdir.

E.ə. 1563-cü ildə Evstafiy toxumanı təsvir üçün “boyun” terminini geyd edir, bu qalxanabənzər vəzinin 2 payını birləşdirir.

E.ə. 1602-ci ildən Feliks Plat-ter İsveçrənin Valais regionunda kretinizmin ilkin təsvirini vermişdir.

Digər orta əsr alimi T. Varton bu orqana qalxanabənzər vəzi adını



Arnaldo de Villa Nouanın ümumi portrait, Nürnberg salnaməsindən qıvayura, 1493-cü il



vermişdir (formasına görə o, qalxanı xatırladırdı, bu 1656-cı ildə, qədim Yunanıstanda baş vermişdir).

E.ə. 1754-cü ildə Tibb ədəbiyyatında ilk dəfə olaraq, “kretin” terminindən istifadə olunub. Bu termin latınca “christianus” sözündən əmələ gəlib, “günah edə bilməyən” deməkdir. E.a. 1789-cu ildə F.E. Fodere zobla kretinizm arasında əlaqə olduğunu irəli sürmüşdü.

1820-ci ildə qeyd edilib ki, qalxanabənzər vəzi ən çox qadınlarda təsirə məruz qalır, çünki qadın orqanizminin müxtəlif səbəblərin təsirindən qıcıqlanması və ruhi əzablara məruz qalması, kişi cinsinə nəsbətən daha çoxdur.

XIX əsrə qədər qalxanabənzər vəzinin funksiyası müəyyən olunmamışdır. O zamanın tədqiqatçıları bu vəzinin səs aparatı və traxeyanın işini yaxşılaşdırmaq üçün maddələr ifraz etdiyini güman edirdilər. Onlar həmçinin, qalxanabənzər vəzin baş beyinə artıq qanın daxil olmasının qarşısını alan orqan olduğu yanlış fərziyəsini irəli sürürdülər.

1722 ildə Ayvz 3 xəstə barəsində məlumat verib, onlarda donbagözlüklə bərabər, ürək döyüntüləri, həmçinin qalxanabənzər vəzinin böyüməsi də qeyd olunurdu. 1835-ci ildə Qreyvz və 1840-cı ildə Bazedov

bu sindromun ətraflı təsvirini vermiş, əsas əlamətlərə-zoba, ürək döyüntülərinə və donbagözlüyə xüsusi diqqət yetirmişlər. Düzder, Qreyvz təsvir etdiyi xəstəliyin səbəbinin ürək patologiyası olduğuna inanırdı. Karl fon Bazedov Almaniyanın Merzeburq şəhərində həkimlik edib və



*Mariya-Antuanetta və onun
uşaqları Elizabet Vije-
Lebren, 1787*

ürək döyüntüsü, ekzoftalmı, strumanı təsvir etmişdir (bunu Merzeburq triadası adlandırılmışdır). Bazedovun sözlərinə görə, xəstəlik diskraziyadan (düzgün olmayan yerdəyişmə), QV nahiyyəsində qanın və bütün organizmin zəhərlənməsi nəticəsində yaranır. P.L. Şerşevskiy ilk dəfə “tireotoksikoz” terminini təklif etmişdir.

Qalxanabənzər vəzinin ətraflı tədqiqatı XIX əsrdən başlanmışdır. 1836-cı ildə tədqiqatçı T.Kinge vəzinin daxili sekresiyasının olması fərziyyəsini təsdiq etmişdir. XIX əsrin ortalarında qalxanabənzər vəzinin çıxarılması üzrə tədqiqatlar

aparılmış, sonralar bu xəstələrin vəziyyəti haqqında nəticələr çap edilmişdir. Hipotireoz xəstəliyi 1875-ci ildə “on a cretinoid state supervening in adult life in women” adı ilə rəsmi kəşf edilmiş və şərh olunmuşdur. V.Qall xəstəliyi və ağır hipotireozun kliniki təzahürlərini kifayət qədər müfəssəl təsvir etmişdir. Bu zaman V.Qall hesab edirdi ki, onun təsvir etdiyi miksedema endemik kretinizmin ailəvi formasıdır, nədənsə uşaqlıq dövründə deyil daha yuxarı yaş dövründə inkişaf edir. Uzun müddət hipotireozun sinonimi kimi “miksedema” termini ya da daha az-az “Qall xəstəliyi” istifadə olunurdu. “Hipotireoz” termini miksedemanın qalxanabənzər vəzinin çatışmazlığı ilə əlaqədar olduğu aşkar edildikdən sonra istifadə olunmağa başlandı. Xəstələrin vəziyyətini yaxşılaşdırmaq üçün qalxanabənzər vəzi toxumasının fraqmentləri ilə əvəzedici müalicə tətbiq olunmuşdur. Yalnız XIX əsrin sonunda,



*Gerard Seghers (1591-1651)
Virgin and Child with Saint
John and a Goldfinch
Kunsthistorisches Museum*

1896-cı ildə, alman tədqiqatçısı E.Baum orqanizmdə yod çatışmazlığının qalxanabənzər vəzinin funksiyasına təsirini sübut etmişdir.

Qalxanabənzər vəzinin ifraz etdiyi tiroksin hormonunu alimlər 1915-ci ildə əldə edə bilmişlər. Onun sintezini və kimyəvi strukturunun şərhini isə D.Xarinqton və D.Barter 1927-ci ildə həyata keçirmişlər, Ostvald tərkibində yüksək konsentrasiyalı yoddan, tireoglobulinin ekstraktını hazırlamışdır. XX əsrin ikinci yarısında ikinci hormon – triyodtironin aşkar edilmişdir.

L-tiroksinin sintetik preparatları dünyada ilk dəfə 1950-ci illərdə yaradılmışdır. 1910-cu ildə amerika alimi Eduard Kelvin Kendala və “Park-Devis ənd kompani” əczaçılıq şirkətinə qalxanabənzər vəzinin ekstraktından onun hormonunu almağı təklif etmişlər.

Qalxanabənzər vəzidən ilk xam ekstraktlar XIX əsrin sonunda alman biokimyəçisi E.Bauman tərəfindən alınmışdır.

1913-cü ildə Kendal qalxanabənzər vəzi ekstraktlarında hormonların konsentrasiyasını 100 dəfə artırmağa nail olmuşdur. Tezliklə bu ekstraktların terapevtik effektivliyi hipotireoz və kreatinizmli xəstələrdə göstərilmişdir. Lakin Kendal qalxanabənzər vəzin öyrənilməsini və onun bioloji aktiv hormonlarını almaq üzrə tədqiqatlarını davam etdirir. Müvəffəqiyyət təsadüfən baş verir. Belə ki, qalxanabənzər vəzinin spirtli cövhərini düzəltmiş alim onu laboratoriyada unudur. Bir neçə saatdan sonra isə spirt buxarlandıqdan sonra, qalxanabənzər vəzin kristal şəklində təmiz hormonu qalmış olur. 1927-ci ildə Harrinqton və Berger onun sintezini həyata keçirmişlər. 1949-cu ildə isə Helmers və əməkdaşları tiroksinin fizioloji L-formasını kəşf etmişlər.

Sonra 1951-ci ildə qalxanabənzər vəzinin ikinci hormonu – triyodtironin kəşf edilmişdir. 1970-ci ildə Breverman, Şterlinq və digərləri tiroksinin triyodtironinə çevrilməsini kəşf etmişlər ki, bu da sonradan sintetik L-tiroksinin monoterapiyada istifadəsinə əsas olmuşdur. Bundan əvvəl uzun müddət (100 ildən artıq) kliniki praktikada iri buynuzlu heyvanların qurudulmuş qalxanabənzər vəzisinin preparatları

istifadə olunurdu. Bu preparatlar əsasən tireoqlobulindən, həmçinin yodtironinlərdən və yodun müxtəlif nisbətlərindən ibarət idi. Onların əsas çatışmazlıqları etibarsız standartlaşdırma, tərkibində yodun olduqca çox olması, uzunmüddətli saxlama zamanı preparata daxil olan hormonların formasının dəyişməsi (müalicənin effektivliyini azaldır), heyvani zülallara qarşı anticisimlərin əmələ gəlmə imkanının olması və ciddi allergik reaksiyaların inkişaf etməsidir. Bundan başqa, ətlik heyvanın orqanlarından alınan preparatlarda virusa oxşar hissəciklərin – prionların (Kreyfelds-Yakob xəstəliyinin törədicilərinə bənzər və ya eynisi) ötürülməsi təhlükəsi qalır. Məhz bu səbəbdən, qalxanabənzər vəzinin hormonlarının sintetik alınması probleminin həll olunması mühüm məsələ olaraq qalırdı. Bu hormonlar ya əvəzedici, ya da supressiv terapiyada təyin olunur.

XIX əsrin ortalarından təşəkkül dövrü və qalxanabənzər vəzinin cərrahiyyəsinin inkişaf dövrü başlayır. Qalxanabənzər vəzinin cərrahiyyəsinin inkisafında İsverçrə cərrahı Berndə professor Teodor Koxer böyük əməyi olmuşdur, buna görə o, 1904-cü ildə Fiziologiya və Tibb üzrə Nobel mükafatına layiq görülmüşdür. Koxerin zob problemlərinə, tireotoksikoza, zob kretinizminə, yod terapiyasına və tireotoksikozun profilaktikasına, Bazedov xəstəliyinə aid müayinələrindən dünya miqyasında istifadə olunur. Onun təklifi ilə verilmiş termin “Cachexia thyreopriva” qalxanabənzər vəzidə işlənilmiş əsas əməliyyatlar texnikası işlədilir. Keçən əsrin 40-cı illərində tireotoksikoz sindromunun müalicəsində istifadə olunan tireostatiklər (tionamidlər, metilmerkaptomidazol preparatları) kliniki praktikaya daxil edilmiş, tələləri kəskin dəyişmiş, xəstələrin həyat keyfiyyətini və proqnozu yaxşılaşdırmışdır.

1912-ci ildə Hakaru Haşimoto öz məqalələrindən birini “Kōjōsen” rinpa-set-su shushō-teki henka ni kansuru kenkyū hōkoku nəşr etdirmişdir və ya “Zur Kenntnis der lymphomatösen” Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) və ya (limfomatoz ur haqqında hesabat), limfositar tireoiditə həsr olunmuşdur (“Archiv für klinische Chirurgie”, Berlin). Sonra doktorluq dissertasiyası üzərində işləyərkən o, cərrahi yolla kəsilmiş qalxanabənzər vəzidən dörd histoloji nümunəni tədqiq etmiş və onun nəticələrini “lymphomatoz zob” kimi təsvir etmişdir. Əvvəllər Almaniyada Struma lymphomatoza Riedel tireoiditinin ilkin mərhələsi hesab olunurdu. 1931-ci ildə Klivlend klinikasında ingilis cərrahı Graham Struma limfomatoza müstəqil bir xəstəlik olduğunu göstərmiş və Riedel tireoiditindən fərqləndiyini qeyd etmişdir.



*Hakaru Haşimoto, 1912 il,
Yaponiya Tireodologiya Assosiasiyasının loqotipi*

Alman həkimi Hertzell 1935-ci ildə cərrahi patologiyaya dair traktatında Struma lymphomatoza-nı təsvir edərkən Haşimotonun tireoiditini vurğulayır, 1935-ci ildə isə britaniyalı cərrah Joll diffuz limfo-

sitar infiltrasiyanı və tiroid fibrozu Haşimoto tiroiditi adlandırmışdır. Hakaru Haşimoto 1958-ci ildə yaradılan Yapon Tiroidologiya Assosiasiyasının loqotipi olmuşdur.

1933-34-cü illərdə yodun izotoplarının kəşf olunması ilə əlaqədar olaraq, qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin müalicəsində radioyod terapiyasından istifadə olunur. Askar edilmişdir ki, qısa dövrdə izotopun parçalanması vəzin toxumasını lokal süalanmaya məruz qoyur. Bu zaman ətraf sağlam orqanlar neqativ təsirə məruz qalmır.

1941-ci ildə artıq Amerika həkimləri Boston və Berkli praktikada bu üsuldən istifadə edərək, radioloji preparatları qalxanabənzər vəzinin toxumasına daxil etdilər. O vaxtdan endokrinoloqlar radioyod terapiyasından geniş kütlələrin müalicəsi üçün, məsələn, toksiki ur üçün istifadə edirlər. Bu üsul həm xoşxassəli, həm də bədxassəli patologiyalarda özünü təsdiq edib. Qalxanabənzər vəzinin həm follikulyar, həm də papilyar xərçəngində radiofarmokoloji terapiyadan geniş istifadə olunur.

1977-ci ildə Rocer Gillemın və Endryu Şalli Tibb Fiziologiya sahəsində “beyində peptid hormonlarının sintezını” öyrənməklə verdiyi töhfələrə görə Nobel mükafatına layiq görülmüşlər. Onlar əvvəlcə müsəqil olaraq, tireorilizing hormonu və qonadoropik rilizing hormonunu təcrid etmiş, sonra onların strukturlarını təyin etmişlər.

2008-cü ilin 25 mayından biz Ümumdünya qalxanabənzər vəzi gününü qeyd edirik. O, Auropa Tireoidologiya Assosiasiyasının təşəbbüsü ilə yaradılmışdır (European Thyroid Association, ETA).

II FƏSİL

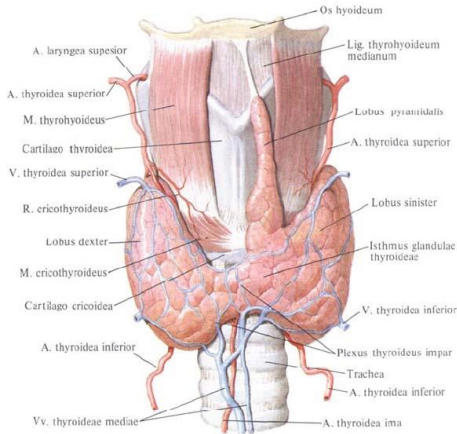
QALXANABƏNZƏR VƏZİNİN ANATOMİYASI VƏ FİZİOLOGİYASI

Qalxanabənzər vəzi görünüşcə kəpənəyi xatırladaraq boynun ön səthində yerləşir. O, öndən traxeya və qırtlaq qığırdaqlarını əhatə edərək, qırtlağı qalxan kimi örtən qalxanabənzər qığıqdaqdan bir qədər aşağıda yerləşir. Məhz bu qonşuluqdan da vəzi öz adını “qalxanabənzər” almışdır. Normada qalxanabənzər vəzinin (QV) həcmi qadınlarda 9-18 ml, kişilərdə isə 25 ml-ə qədər olur. Böyük adamda QV orta çəkisi 15-30 qr. təşkil edir.

Qalxanabənzər vəzi iki pay və boğazdan ibarətdir (şəkil 2.1). İnsanların 1/3-də əlavə olaraq boğazdan çıxan piramidayabənzər paya rast gəlinir. Yan paylar qalxanvari qığırdaqların lateral səthinin aşağı yarısında, üzükvari qığırdaqların və traxeyanın üzərində yer tutur. Onların aşağı qütbü traxeyanın 5-6-cı halqasına qədər enir. Boğazı isə traxeyanın 2-4-cü halqalarının səviyyəsində yerləşir. Vəzinin yan payları *a.carotis communis*, *v.jugularis*, *n.recurens*, qalxanabənzər yan vəziləri örtür və arxadan qida borusuna bitişir. Qalxanabənzər vəzinin topoqrafiyası haqqında təsəvvürün olması, bəzən inkişaf etmiş boğaz uru tərəfindən qonşu üzvlərin sıxılması nəticəsində onlardakı pozulmaların inkişafını izah etməyə yardımçı olur. QV öndən *m.sternocleidomastoideus* və *platysma* ilə örtülmüşdür.

Qalxanabənzər vəzinin öz xüsusi örtüyü (*tunica fibrosa*) vardır. Ondən vəzin dərinliyinə doğru irəliləyən, onu paylara və boğaz fassiyasından əmələ gəlmiş kapsula (*capsula externa*) ayıran birləşdirici toxuma arakəsmələr aralanırlar. QV kapsula ilə birləşməmişdir, bu da onda əməliyyat aparılması zamanı çox böyük əhəmiyyət daşıyır. Kapsula qalxanabənzər vəzini bağlar vasitəsilə üzüyəbənzər qığırdağa və

traxeyaya bərkidir ki, bu da vəzinin udma zamanı qırtlaq və traxeya ilə birgə yerdəyişməsinə səbəb olur. Bu, qalxanabənzər vəzinin palpasiyası zamanı hətta kiçik törəmələrin belə tanınmasını və boynun qeyri-tireoid törəmələrinin diferensasiyasını asanlaşdırır.



Şək 2.1. Qalxanabənzər vəzinin anatomiyası

Qalxanabənzər vəzi dörd arteriya vasitəsilə qanla təchiz olunur: başlanğıcını a.carotis externadan götürən sağ və sol iki yuxarı qalxanabənzər arteriya və a.subclaviadan törəyən sağ və sol iki aşağı arteriya. Qalxanabənzər vəzinin arteriyaları öz aralarında güclü anastomozlaşmışdır ki, bu da əməliyyat zamanı qalxanabənzər vəzinin nekrozundan çəkinməyərək eyni vaxtda bir neçə damarın sarınmasına imkan yaradır. Vəzin parenximasına daxil olduqdan sonra, arteriyalar xırda arteriolların kapilyarlara ayrılan sıx şəbəkəsini yaradır. Onlar da follikulyar epitelə sıx yapışaraq follikulları əhatə edirlər. Qalxanabənzər vəzinin qan dövranının intensivliyi bütün digər üzv və toxumalardan əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir. Qalxanabənzər vəzidə venoz qan dövranı v.jugularis interna və v.v.brachiocephalicae ilə həyata keçir. Limfatik damarlar dərin boyun, qırtlaqönü, pretraxeya və paratraxeya limfa düyünlərinə birləşir.

Qalxanabənzər vəzi həm simpatik, həm də parasimpatik innervasiyaya malikdir. Simpatik innervasiya lifləri boyun qanqlilərindən

törəyərek yuxarı və aşağı qalxanabənzər sinirləri əmələ gətirir. Parasimpatik innervasiya azan sinirin çıxıntıları, yuxarı qırtlaq və qayıdan qırtlaq sinirləri ilə həyata keçirilir.

QV rüşeymi döldə embrional inkişafın 17-ci günündə həzm brusunun epitelial bağından kor dəlik yerində əmələ gəlir və hamiləliyin 7-ci həftəsinin sonuna doğru vəzi böyük orqanizmə xas olan vəziyyətini almış olur. Qalxanabənzər vəzinin embrional qoyuluşundakı pozulma sonda yenidoğulmuşda qalxanabənzər vəzinin ektopik yerləşməsi ilə nəticələnir. Vəzinin rüşeymi və ya onun bir hissəsi yolun istənilən nöqtəsində dildən 2-6-cı traxeya həlqəsinin səviyyəsinə qədər dayana bilər. Əgər enmə prosesi vaxtında dayanmasa, o zaman QV adi vəziyyətindən aşağı səviyyədə yerləşə bilər. Embriogenezin ilkin mərhələlərində vəzinin hər hansı hissəsinin əsas rudimentindən ayrılması nəticəsində bəzən qalxanabənzər vəzinin rudimentinin digər orqanlarla sıx təması nəticəsində müxtəlif orqanlarda (ürək divarı, perikard və s.) əlavə qalxanabənzər vəzilər əmələ gəlir. Hamiləliyin 11-12-ci həftəsindən başlayaraq, dölün qalxanabənzər vəzisi yod toplamaq, tireoid hormonların sintezi və sekresiyası xüsusiyyətini əldə edir. Bətdaxili inkişafın ilk 3 ayında dölün tireoid hormonlarla təchiz olunması əsasən ana orqanizmi tərəfindən həyata keçirilir. Ana tiroliberini plasentadan keçir və, ola bilsin ki, dölün hipofizar-tireoid sisteminin yetkinləşməsində iştirak edir. Dölün tireoid stimələdici hormonu (TSH) plasenta üzərindən keçmir.

Hipofiz müstəqil törəmə şəklində hamiləliyin 4-5-ci həftəsində aşkarlanır və 9-cu həftədən isə dölün hipofizində TSH-ın olması müəyyən olunur.

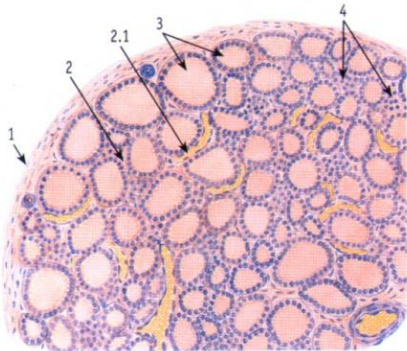
Baş beyin hüceyrələrində triyodtironin (T_3) olan reseptorlar hamiləliyin 8-ci həftəsində, yəni dölün öz hipotalamo-hipofizar-tireoid sisteminin fəaliyyətə başlamasından əvvəl əmələ gəlir. Beləliklə, ana tiroksini (dölün baş beyinin hüceyrələrində T_3 -ün alınmasının yeganə yolu tiroksinin (T_4) hüceyrədaxili deyodlaşdırılmasıdır) dölün mərkəzi

sinir sisteminin (MSS) inkişafına, xüsusilə də hamiləliyin birinci həftəsində neyronların baş beyini qabığına miqrasiyasına yardım edir. Sonradan ananın qalxanabənzər vəzisinin hormonlarının ciftdən nəql olunması hipotireoid dölün beyninə müdafiə effekti göstərir. Yenidöğülmuşun qanındakı tiroksinin 50%-ə qədəri ana mənşəli ola bilər.

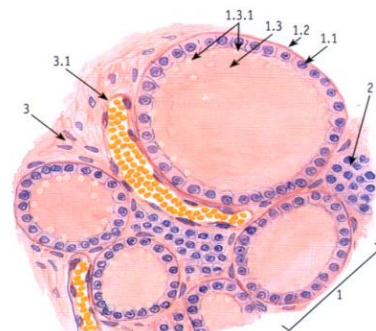
Doğulduqdan 3 həftə sonra qalxanabənzər vəzi artıq hipofizin tənzimləyici nəzarəti altında olur.

Histoloji olaraq, QV daxilindən qan, limfatik damarlar və sinirlər keçən kollagen və elastiki liflərdən formalaşmış follikullar və birləşdirici stromadan ibarətdir.

Qalxanabənzər vəzi onu örtən fibroz kapsuladan orqanın dərinliyinə yönəlmiş onun stromasını təşkil edən, damar və sinirlərdən ibarət birləşdirici toxuma arakəsmələrdən ibarətdir. Parenximanın paylara ayrılması tam olmadığından, vəzi psevdopaylara ayrılmış olur. Qalxanabənzər vəzinin struktur vahidi qapalı qovuqcuq olan follikuldur. Onun divarı birlaylı (follikulyar) epitel ilə tam örtülmüşdür (şəkil 2.2).



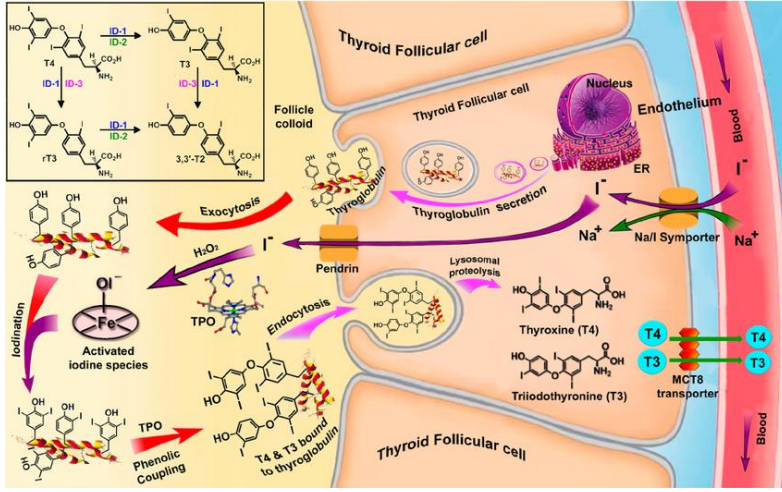
1-kapsul; 2-birləşdirici toxuma stroması; 2.1- qan damarı; 3-follikullar; 3.1- qan damarı 4- interfollikulyar adacıqlar;



1- follikul: 1.1- tiroisit; 1.2- bazal membran; 1.3- kolloid; 1.3.1- rezorbsi edici vakuollar; 2- intrafollikulyar adacıqlar; 3- birləşdirici toxuma

Şəkil 2.2. Follikulun quruluşu

Follikulların ölçüləri 20-dən 300 mkm arasında dəyişir. Follikulların boşluğunda epitelial və ya A-hüceyrələrdə hasil edilən kolloid maddəsi yerləşir. Dəyişməmiş qalxanabənzər vəzidə follikullar bütün parenxima üzrə bərabər paylanmışlar. Follikullararası boşluğun kolloidlə dolması nəticəsində qalxanabənzər vəzinin toxuması tərkibində çox miqdarda hüceyrəxarici maye olan strukturu təmsil edir (onun həcmi hüceyrələrin tutduğu həcmdən 20 dəfə artıqdır). QV funksional vəziyyətindən asılı olaraq, tirositlər yastı, kub və ya silindr formasında olurlar. Vəzin funksional aktivliyinin aşağı olduğu zaman tirositlər, adətən, yastı, yüksək aktivlikdə isə silindr formasında (hüceyrələrin hündürlüyü onlarda gedən proseslərin aktivlik dərəcəsinə mütənasibdir) olurlar. Follikulyar hüceyrələr yığılma qradiyentinə qarşı qandan yod anionunu aktiv tutmaq bacarığı kimi nadir xüsusiyyətə malikdirlər. Sonra yodun üzviləşməsi və onun tireoqlobulinin tərkibində tireoid peroksidaza vasitəsilə tirozin amin turşusuna birləşməsi baş verir (şəkil 2.3). Beləliklə, kolloidin əsas komponenti tireoqlobulinlə (yodlaşmış tireospesifik qlikoproteid) təmsil olunur ki, o da tireoid hormonların sintezinə və onların depolaşdırılmasına xidmət edir. A-hüceyrələr tərkibində 4 yod atomu olan tiroksin hormonunu sintez edir. Digər toxuma və orqanlarda (qaraciyər, böyrəklər və s.) deyodinazinin köməkliliylə T₄-dən bir yod atomu qopardılır və daha aktiv triyodtironin əmələ gəlir. T₃-ün az bir səviyyəsi qalxanabənzər vəzidə sintez olunur. Tiroksindən qopardıldıqdan sonra qalan yodun bir hissəsi yenidən qalxanabənzər vəzi tərəfindən tutularaq hormonların sintezinə daxil edilir. “İşlənmiş” yodun bir hissəsi orqanizmdən əksərən sidiklə xaric olunur.



Şəkil 2.3. Tireoid hormonların biosintezi

Qalxanabənzər vəzinin müxtəlif xəstəlikləri zamanı B-hüceyrələr əmələ gəlir (sinonimləri: Aşkenazi-Gürtl hüceyrələri, Aşkenazi hüceyrələri, oksifil hüceyrələr, onkositlər). Qalxanabənzər vəzin normal toxumalarında bu hüceyrələrə heç vaxt rast gəlinmir. Onlar autoimmun tireoidit, diffuz toksiki ur və B-hüceyrələrin xoşxassəli və bədxassəli şişləri üçün səciyyəvidir.

Dəyişməmiş qalxanabənzər vəzinin toxumasında A-hüceyrələrdən başqa C-hüceyrələr (sinonim: parafolikulyar hüceyrələr) də olur ki, onlar da follikulların arasında yerləşirlər. C-hüceyrələr A-hüceyrələrdən həm embriogenezinə, həm də yerinə yetirdikləri funksiyaya görə fərqlənirlər. Bu hüceyrələr orqanizmdə kalsium və fosfor mübadiləsini tənzimləyən əsas hormonal faktor olan kalsitonini hasil edirlər.

Hipotalamo-hipofizar-tireoid tənzimləmə sistemi

Hipotalamo-hipofizar-tireoid sistemi əks əlaqələr prinsipi üzrə işləyən funksional sistemdir. Əks əlaqə mexanizminin əsas bəndi adenohipofiz hüceyrələrinin həssaslığının, tireoid hormonların yığılmasından asılı olaraq, tireotropin-rilizing hormonla (TRH) stimullaşdırıcı hərəkətinə dəyişməsidir.

Tireoid hormonların periferik toxumalardakı səviyyəsi hipotalamik tireoliberinin hasil olunmasını müəyyənləşdirir. O da öz növbəsində biosintezi və hipofizin portal sisteminə tireotrop hormonun çıxardılmasını tənzimləyir.

TRH hipotalamusun supraoptik hüceyrələrinin və paraventriculyar nüvələrin ribosomlarında sintez olunur, sonra hipofizin portal venasından keçərək tireotroflara daxil olur və orada toplanır. TRH-ın 500 mkq və daha çox dozada olması prolaktinin sekresiyasını stimule edir, yüksəlməsinin birincili hipotireoidizmi olan insanlarda əsas yeri vardır. O həm də arginin-vazopressin sekresiyasına təsir edə bilər. TRH və onun metabolitləri mədə-bağırsaq traktında, mədəaltı vəzinin Langerhans adacıqlarında, plasentada, ürəkdə, prostatda, xayalarda və yumurtalıqlarda aşkar olunmuşdur.

TRH-ın əmələ gəlməsi və sekresiyasının tənzimi QV hormonlarının və bir çox bioloji aktiv maddələrin təsiri ilə həyata keçirilir. TRH-ın sekresiyasının tormozlanmasına somatostatinin təsiri altında, tireoid hormonlarının səviyyəsini artırmaqla əldə edilir. Qlükokortikoidlərin inhibitor təsiri hipotalamus – hipofiz -QV oxunda TRH-ın əmələ gəlməsini tormozlayaraq hipotalamusun supraventriculyar nüvələrində TRH-ın sintez edən, neyrosekretor hüceyrələrə birbaşa tormozlayıcı təsirin nəticəsidir. TRH sələflərinin sintezinin kodlaşdırılması, T₃ genlərin transkripsiyasını bilavasitə inhibə etməyə qadirdir və bununla da onun hipotalamusda sintezini tormozlayır.

Hipofizin portal sisteminə hipotalamik TRH-ın sekresiyası və sintezi tireoid hormonlarının səviyyəsilə tənzim olunur. Tiroksinin və triyodtironinin qan plazmasında səviyyəsinin artması zamanı, triyodtironinin beyində və α -adrenoblokatorlara təsiri TRH sekresiyasını azaldır.

Tiroid hormonları TRH tireotrofların membran reseptorlarının sayını azaldır və TRH-ın təsirinə həssaslığı endirir. TRH təsirinə tirotofların cavabı ikifazalıdır: əvvəlcə o, TSH hüceyrəsində erkən sintez

olunmuş və depolaşmış sekresiyanın güclənməsilə, daha sonra genin transkripsiyası və TSH tirotrofları ilə sintezinin güclənməsi, onun gələcək sekresiyasını dəstəkləməsilə təzahür edir.

Normada insanda TSH-ın sekresiyası 2 saatdan bir qədər az olan tezliklə və təqribən 0,6 mVah./l amplitudu ilə impulsiv rejimdə baş verir. İmpulsların tezliyi və amplitudu axşam vaxtı artır və yuxunun başlanması zamanı öz pik həddinə çatır. Bu da qan zərdabında TSH-ın bazal səviyyəsinin sirkad dəyişməsinə uyğun gəlir. Səviyyənin ən yüksək həddi 21:00 və 02:00 saat aralığına düşür. Bu zaman TSH-ın səviyyəsinin pik qiyməti ilə gündüz azalması arasındakı fərq 1-3 mVah/l təşkil edir. Yuxu TSH-ın səviyyəsinin sonrakı yüksəlməsinin qarşısını alır. TSH-ın sekresiyasının sirkad dəyişməsi ola bilsin ki, TRH-ın stimulyasiyası ilə TSH-ın döyünməsinə modullaşdıran dopaminergik tonusun dəyişməsinin nəticəsidir. Qan zərdabında TSH-ın bazal konsentrasiyasının yalnız mövsümi əhəmiyyətsiz dəyişməsi baş verir. TSH-ın döyünən sekresiyasının amplitudunun və ya tezliyinin cinsdən asılı dəyişməsi qeydə alınmamışdır. TSH-ın qan zərdabında konsentrasiyasının sutkalıq ritmi hətta orta hipo- və ya hipotireoz zamanı da aşkar edilir.

Qan zərdabında TSH-ın səviyyəsinə yaşın təsiri, ilkin uşaqlıq və qocalıq dövrü istisna olmaqla, praktiki olaraq yoxdur. Yenidoğulmuşlarda, xüsusilə də doğumdan sonrakı ilk bir neçə saatda, TSH-ın qan zərdabındakı konsentrasiyasının əhəməyyətli yüksəlməsini qeyd etmək lazımdır. Göstəricinin normaya qayıtması ilk bir neçə gün ərzində baş verir. Ola bilsin ki, bu uşağın doğulması zamanı ətraf mühitin temperaturunun əhəmiyyətli dərəcədə azalması səbəbindən baş verir. Yaşı 70-dən çox olan xəstələrin qan zərdabında TSH-ın konsentrasiyası bir qədər azalmış ola bilər.

İnsanda qalxanabənzər vəzinin funksiyasına hipotalamo-hipofizar nəzarət sisteminin inkişafı antenatal inkişafın 20 və 30-cu həftələri arasındakı müddətdə və postnatal həyatın birinci ayında baş verir. TSH-

ın sekresiyasının tənzimlənməsinin əsasında mənfə və müsbət əks əlaqə mexanizmi durur: sərbəst T₄-ün yüksək konsentrasiyaları və T₃ ingibə edir, aşağı konsentrasiyaları isə onun sekresiyasını stimullaşdırır. Yadda saxlamaq lazımdır ki, adenohipofizdə T₄-ün T₃ əmələ gəlməsi ilə deyodlaşması, periferik toxumalara nisbətən, daha intensiv gedir. TSH iki subvahiddən – alfa və betadan ibarət, molekulyar çəkisi 28000 olan qlipoproteiddir, ön hipofizin tirotroflarında müxtəlif genlərlə sintezi müəyyən edilmiş, onlar 6-cı və 1-ci xromosomlarda lokallaşmışlar. TSH α-vahidaltının quruluşu analogi domenlərə bənzər lüteinləşdirici, follikulstimuləedici hormonların və xorion qonadotropinlə xarakterizə olunur. TSH-ın yarımparçalanma dövrü 40-60 dəqiqə təşkil edir. TSH-ın bioloji aktivliyi onun beta subvahidi ilə həyata keçirilir. TSH qalxanabənzər vəziyə birbaşa təsir göstərir. Mərkəzi tənzimləmə mexanizmlərinin pozulması nəticəsində tireoid hormonların sekresiyasının dəyişməsi səbəblərindən biri TSH-ın yüksəlmiş və ya azalmış sekresiyasıdır.

Tireositlərin membranının səthində alfa subvahidlərə xas olan reseptorlar iştirak edirlər. TSH-ın təsiri altında bir sıra zülal substratlarının fosforlaşmasının buraxıcı kaskadı olan dövrü monoaminfosfat əmələ gəlir ki, bu da TSH-ın bioloji effektinin – qalxanabənzər vəzin hormonlarının sintezinin həyata keçməsinə gətirir.

Tireoid funksiyanın tənzimlənməsinə nəzarət qalxanabənzər vəzi səviyyəsində də həyata keçirilir. Yod çatışmazlığı TSH-ın hipersekresiyasına gətirir, tireoid hormonlar isə hipotalamus və hipofizdən asılı olmayaraq qalxanabənzər vəzin funksiyasını zəiflədə bilirlər. QV funksiyanın tənzimlənməsinin mərkəzi, hipotalamo-hipofizar mexanizmlərindən başqa, tireoid hormonların sekresiyasına təsir göstərən periferik tənzimləmə sistemi də mövcuddur. Bu sistemdə əsas rol tireostimuləşdirici immunoqlobulinlərə məxsusdur. İmmunoqlobulinlərin təsiri qalxanabənzər vəzi tərəfindən yodun udulmasının artması, tireoid hormonların sərbəst ifraz olunmasının sürətlənməsi və qalxanabənzər

vəzinin toxumalarında TSH-ın təsirindən fərqlənməyən, histoloji dəyişikliklərin induksiyası ilə nəticələnir.

Məlumdur ki, digər vəzilərlə müqayisədə, qalxanabənzər vəzinin funksiyasının tənzimlənməsinin xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, bu vəzidə hormonların sintezi onların struktur hissəsi olan yodun ekzogen daxil olmasından asılıdır. Vəzi tərəfindən hormonların əmələ gəlməsinin bu tənzimləmə mexanizmlərinin (özünü tənzimləmə mexanizmləri) əsasında ilk növbədə onun funksiyasının şəraitə uyğunlaşma xüsusiyyətinə malik olmasıdır. Yəni, hormonların əmələ gəlməsi üçün yodun orqanizmə lazım olandan aşağı həddindən bioloji tələbatdan bir neçə dəfə yüksək həddə qədər geniş həddüddə daxil olması zamanı baş verməsidir.

Qalxanabənzər vəzinin funksiyasının tənzimlənməsinin digər fərqli xüsusiyyəti də odur ki, vəzinin özündə hormonların əmələ gəlməsi, onların metabolizminin sürəti, hormonların periferik toxumalardakı fəaliyyəti yerli toxuma fermentlərinin – müxtəlif tipli deyodinazlar və metabolizmin və orqanizmdən hormonların və onların metabolitlərinin çıxarılmasının digər yollarının nəzarəti altındadır.

Tireoid hormonların biosintezi

Tireoid hormonlar – tiroksin və triyodtironinin sintezinin əsas və zəruri komponentləri qalxanabənzər vəziyə adekvat miqdarda daxil olan yod və amin turşusu tirozindir.

Yod orqanizmə qida məhsulları ilə daxil olur. Orqanizmin yoda fizioloji tələbatı sutkada 150-200 mkq-dir. Bağırsaqdan yodidlər şəklində sorulmuş yod qan damar sistemi vasitəsilə qalxanabənzər vəziyə çatır və bazal membrandan follikulyar hüceyrələrə yığılma qradientinə qarşı aktiv daxil olur. Yod nasosunun hərəkətverici qüvvəsi transmembran potensiallar fərqidir. Bu fərq K-Na-ATF-aza ilə yaradılan və saxlanılan Na^+ ionlarının konsentrasiyasının müxtəlifliyi hesabına əmələ gəlir. Tireositlərdə sərbəst yodun konsentrasiyası qanın plazmasına nisbətən 30-40 dəfə yüksəkdir. Yodid oksidləşməyə məruz qalır və

nəticədə molekulyar yoda çevrilir. Molekulyar yod tireoqlobulinlə birləşir və sərbəst formada cəmi 1-2% yod qalır (tirositdən yod konsentrasiya qradientinə görə kolloidə yayılır, burada tireoperoksidaza fermentinin təsiri altında oksidləşir və 3-cü vəziyyətdə tirozinin benzol həlqəsinə açılır. Tireoperoksidaza hidrogen peroksidi ilə birlikdə yodun oksidləşməsi reaksiyasında elektron qəbulediciləridir. Bu prosesə TSH nəzarət edir).

Yodun üzviləşməsi tireositlərdə baş verir. Burada tireoqlobulin kolloiddən keçir. Məhz orada yodun üzvi birləşməsi və sonradan monoyodtirozin (MYT) və diyodtirozin (DYT) əmələ gəlməsi baş verir. Bir alanin zəncirinin itirilməsi ilə iki DYT molekulunun oksidləşmə kondensasiyası nəticəsində tiroksin əmələ gəlir. Triyodtironinin əmələ gəlməsi DYT və MYT molekulalarının birləşməsi ilə bir alanin zəncirinin itməsi nəticəsində baş verir. Tireoid hormonların sekresiyası proteolitik fermentlərin təsiri altında kolloidin rezorbsiyası ilə başlayır. Proteoliz nəticəsində MYT, DYT, T_4 və T_3 sərbəst olur.

MYT və DYT əks deyodlaşmaya məruz qalırlar və bunun nəticəsində sərbəst olan yod yenidən tireoid hormonların sintezində istifadə olunur. Yodtironindən ayrılan yodun səviyyəsi, təkrar emala gedən, QV hormonların sintezi üçün verilmiş “yod nasosu”nda yodun səviyyəsi 2 dəfə çoxdur. QV hormonlarının yalnız L- formaları (L-izomerlər) bioloji aktivdir. Qan dövranına əsasən T_3 və T_4 daxil olur və orada nəqliyyat zülalları ilə birləşmiş formada dövr edirlər. QV follikullarında yatırılan hormonların səviyyəsi eutireozu dəstəkləmək üçün bir aydan çox kifayət edir. Qalxanabənzər vəzi T_4 -ü T_3 -dən 10-20 dəfə artıq sekresiya edir. T_4 -ün orqanizmdən xaric olma müddəti 6-7 gün təşkil edir, həm də tiroksinin 40%-i T_3 -ün və reversiv (qeyri-aktiv) T_3 -ün əmələ gəlməsi ilə metabolizmə uğrayır. T_3 -ün yarımparçalanma dövrü isə 1-2 gündür.

Endogen T_4 -ün yeganə mənbəyi qalxanabənzər vəzidir. Bundan fərqli olaraq, normada əmələ gələn T_3 -ün yalnız 20%-i qalxanabənzər vəzidən daxil olur, onun qalan hissəsi isə tireoidin kənar toxumalarda

5'-yodun T_4 molekulunun xarici halqasından fermentativ qopması yolu ilə əmələ gəlir.

Periferiyada deyodlaşmaya həm T_4 , həm də T_3 məruz qalır. Nəticədə tetrayodtiropropion, tetrayodtirosirkə və triyodtirosirkə turşuları əmələ gəlir. Bu maddələr çox zəif metabolik effektdə malikdirlər.

Tireoid hormonların sekresiyasının dəyişməsi və qalxanabənzər vəzinin funksiyasının pozulması tireoid hormonların biosintezinin pozulması nəticəsində onun müxtəlif mərhələlərində baş verə bilər: yodidin qandan daxil olması, onun elementar yoda oksidləşməsi, yodun tirozinlərin tərkibinə daxil olaraq monoyodtirozin və diyodtirozin əmələ gətirməsi, T_3 və T_4 -ün əmələ gəlməsi ilə yodtirozin molekulalarının kondensasiyaları və s.

Hormonların daşınması

Tireoid hormonlar qalxanabənzər vəzinin tirositləri ilə qana sərbəst vəziyyətdə ifraz olunurlar, lakin T_4 və T_3 qan zərdabının müxtəlif zülalları ilə qarşılıqlı təsirə girir və onlarla birləşərək toxumalara daşınırlar. Normada qan zərabında T_4 -ün səviyyəsi 8 mkq/l (103 nmol/l), T_3 -ün səviyyəsi isə 0,15 mkq/l (2,3 nmol/l) təşkil edir. Bu ümumi miqdardan yalnız 0,04% T_4 və 0,4% T_3 qanda sərbəst, zülallarla bağlı olmayan şəkildə olurlar. Sərbəst hormonların təsiri nəzəriyyəsinə görə, tireoid hormonlar özünün fizioloji effektlərini yalnız sərbəst şəkildə olduqda və hüceyrələrə xüsusi hormon-birləşdirici reseptorlarla təsir etdikdə göstərilir.

Daşıyıcı hormonlar özlüyündə hormonların aktivliyi üçün mühüm əhəmiyyətə malik deyillər. Toxumaların hormonlara olan tələbatı müxtəlifdir və o, bir çox amillərdən asılıdır. Qalxanabənzər vəzinin hormonlarını birləşdirmək bacarığı olan qan zərdabının daşıyıcı zülallarının bir neçə funksiyasını yerinə yetirməsini qeyd etmək olar. Bunların nəticəsində tireoid hormonların fizioloji effektlərinin reallaşması üçün optimal şərait təmin olunur. Bu funksiyalara aiddir:

- ehtiyat və ya depozitləmə; bu funksiya ondan ibarətdir ki, qalxanabənzər vəzinin hormonları onun kolloidində yığılması və saxlanması ilə birgə, tiroksinbirləşdirici zülallar bu hormonların periferik deposunu yaradırlar. Tireoid hormonların qan damarlarında zülal-hormon kompleksinin tərkibində olması onların orqanizmdən aşağı molekullu birləşmələr kimi böyrəklər vasitəsilə daim tez-tez çıxarılmasının qarşısının alınmasında mühüm əhəmiyyəti vardır.

- bufer; bu funksiya onda təzahür edir ki, hormonları, zülalları birləşdirərək toxumaları onlara artıq, nəzarətsiz hormonların daxil olumasından qoruyurlar. Toxumalar öz funksional tələbatlarına uyğun olaraq, hormonu ümumi bərpa olunan depodan müstəqil götürürlər.

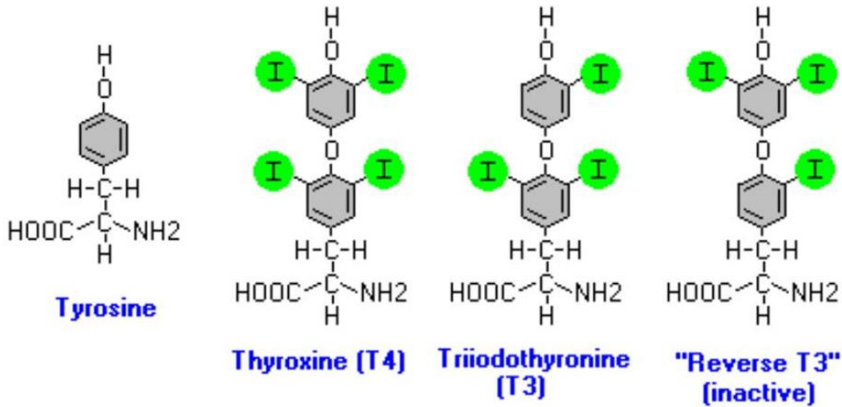
- hormon-ayırıcı funksiya; zülal-hormon kompleksinin tez dissosiasiya olması hesabına, hüceyrələrin və toxumaların tələbatlarına uyğun olaraq, ondan sərbəst hormonların ayrılmasını və sonradan sərbəst hormonlar qrupunun bərpa olunmasını təmin edir. Hormon-zülal qarşılıqlı təsiri geridönmə xüsusiyyəti daşıyır.

T₄-ün birləşmə intensivliyini azaltmaq sırasındakı nəqliyyat zülalları aşağıdakı qaydada yerləşirlər: alfa-qlobulin adlandırılan tiroksin-və ya tironin-birləşdirici qlobulin (TBQ), T₄-birləşdirici prealbumin (TBPA) və albumin. T₄-ə yüksək qohumluğu səbəbindən normada TBQ plazmanın ümumi birləşdirici aktivliyinin əsas determinantıdır. T₄ və onun birləşdirici zülalları arasındakı qarşılıqlı təsir qayıdan tarazlıq vəziyyətini formalaşdırır. Bu zaman hormonun böyük bir hissəsi birləşmiş, çox kiçik hissəsi isə (normada – təqribən 0,03%) sərbəst şəkildə olur. T₃ T₄-ə nəzərən TBPA ilə cüzi dərəcədə, TBQ ilə isə daha davamsız birləşir. Bunun nəticəsində normada sərbəst T₃-ün payı (təqribən, 0,3%) T₄-ə görə 8-10 dəfə artıq olur. Metabolik statusu zərətdə hormonun ümumi konsentrasiyasından daha sıx məhz onun sərbəst konsentrasiyası korrelyasiya edir. Tireoid funksiyanın homeostatik tənzimlənməsi də ümumi hormonun konsentrasiyasının deyil, sərbəst hormonun konsentrasiyasının normal saxlanılmasına yönəlmişdir. Bun-

dan başqa, T₃-ün nisbətən zəif birləşməsi onun qandakı ümumi zülal-birləşmiş hormonal yod konsentrasiyasına qatqısının əhəmiyyətsiz olmasını, və onun təsirinin daha tez başlamasını və qurtarmasını göstərir.

Hormonların metabolizmi

Hüceyrəyə daxil olduqdan sonra, T₄ və T₃ müxtəlif reaksiyalara girirlər ki, bunlar da sonda onların ekskresiyasına və ya inaktivasiyasına gətirir. Tireoid hormonların metabolizmi sonda əsas etibarlı ilə hər bir yod atomunun ardıcıl qopmasına (monodeyodlaşma) gətirir ki, nəticədə yoddan tamamilə məhrum olmuş tironin nüvəsi əmələ gəlir. T₄ və T₃-ün təqribən 70%-i deyodlaşmaya məruz qalırlar. T₄ ilə əlaqədar, T₃-ün (T₃-neogenez) əmələ gəlməsinə səbəb olans 5'-monodeyodlaşmanın daha çox əhəmiyyət daşıması aşağıdakı şəkildə verilmişdir (şəkil.2.4).



Şəkil. 2.4. Qalxanabənzər vəzi hormonlarının kimyəvi formulası

Qalxanabənzər vəzidə əmələ gələn 80 mkq T₄-dən yalnız təqribən 17 mkq T₄ öz fizioloji rolunu yerinə yetirdikdən sonra parçalanmaya məruz qalır, qalan 63 mkq T₄-dən isə bilavasitə toxumalarda T₃ (27 mkq) və rT₃ (36 mkq) əmələ gəlir.

T₃ və rT₃-ün əmələ gəlməsi deyodinaz fermentlərinin iştirakı ilə baş verir. T₃ və pT₃-ün əmələ gəlməsində əsas rol oynayan bir neçə

deyodinaz tipi aşkar edilib və tanınıb. I tip deyodinaz (5'-D1) – bu zülal təbiətli selensistein tərkibli fermentdir, əsasən T₄-ün xarici halqasını deyodlaşdırır (5'-deyodlaşdırma) və bu zaman T₄-ü 3,5, 3'-triyodtironinə çevirir. II tip deyodinaz (5'-D2) – əsasən T₄-ün daxili halqasını deyodlaşdırır (5'-deyodlaşdırma) və T₄-ü 3,3', 5'-triyodtironinə çevirir; metabolik inert rT₃-ün səviyyəsini müəyyən edir. Bundan başqa bu ferment T₄-ü deyodlaşdırma bilər, mərkəzi sinir sistemində və digər toxumalarda T₃-ün hüceyrədaxili səviyyəsini saxlaya bilər. III tip deyodinaz (5-D3) – tireoid hormonların daxili benzol həlqəsini deyodlaşdırır ki, bu da onların metabolizminin və metabolitlərin inaktivləşməsinin əsas yoludur. Tireoid hormonların dağılması və inaktivləşməsinin sürəti də ondan asılıdır.

T₃-dən fərqli olaraq, 3,3', 5'-triyodtironin və ya reversiv triyodtironin II tip 5'-deyodinazın təsiri altında T₄-ün deyodlaşmasından əmələ gəlir. Bu zaman yod xarici fenol həlqəsindən deyil (T₃-üm əmələ gəlməsi halında olduğu kimi), daxili (tirozil) həlqəsindən qopur. rT₃ az miqdarda qalxanabənzər vəzidə DYT və MYT-nin kondensasiyası yolu ilə alınır. T₃-ə əks olaraq, rT₃ heyvanlara yeridildikdən sonra çox zəif və ya ümumiyyətlə heç bir kalorigen təsir göstərmir, lakin onun T₄ və T₃-ə nəzərən toxumalardakı konsentrasiyası və pay nisbəti geniş həddlərdə dəyişə bilər. Bu həmçinin döldə və yenidoğulmuşlarda da özünü göstərir. Qaraciyərin sirrozu, şişlər, anadangəlmə ürək çatışmazlığı, yanıqlar, hamilələrdə toksemiya, qızdırma, böyük həcmli cərrahi əməliyyatlar kimi bir sıra somatik xəstəliklər zamanı rT₃-ün səviyyəsi yüksəlmiş, lakin T₃-ün səviyyəsi aşağı olur. Aclıq və ya zülal defisiti zamanı qan zərərində rT₃-ün səviyyəsi yüksəlir, T₃ isə aşağı düşür və çox qidalanma və piylənmə zamanı bu hormonların nisbətində əks dəyişikliklər baş verir. Bu müşahidələr göstərir ki, ola bilsin ki, böyüklərin orqanizmində T₃ və rT₃-ün əmələ gəlməsinin sələfi olan T₄-ün toxumalardakı deyodlaşmasında seçicilik yer alır. Mübadilə prosesləri sərfiyyat, katabolik istiqamət (xəstəlik, aclıq) aldığında T₃-ün əmələ gəl-

məsi azalır, rT₃ isə artır. Anabolik mübadilə prosesləri (çox qidalanma) zamanı isə T₃-ün əmələ gəlməsi artır, rT₃ isə azalır. Lakin, T₃ və rT₃-ün səviyyələrinin qan və toxumalarda bu istiqamətdə dəyişməsi orqanizmin inkişafının erkən ontogenezinə və orqanizmə ekstremal aşağı temperaturun təsiri zamanı müşahidə edilmir.

Tiroid reseptorları sitozolik reseptorların (heterodimer reseptorlara) ikinci sinfinə aiddir. Hal-hazırda tiroid reseptorlarının 3 izoformasını təsvir edilmişdir: TR α , TR β 1, TR β 2 (cədvəl 2.1).

Cədvəl 2.1.

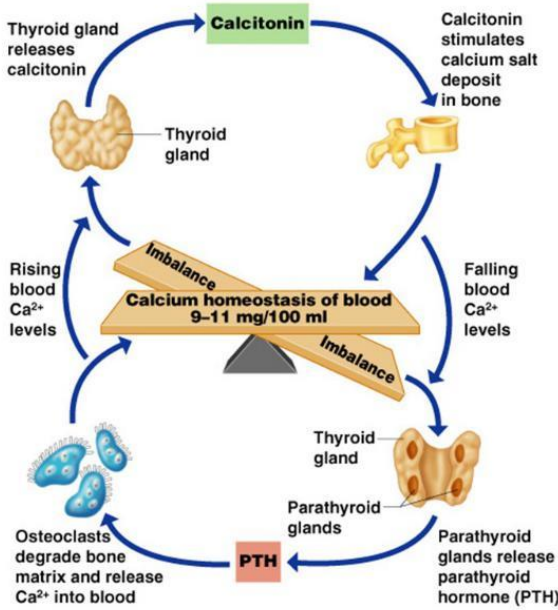
Tiroid reseptorlarının hüceyrə -hədəf xarakteristikası

Tip	Xarakteristika
TR α -	T ₃ və T ₄ bərabər dərəcədə aktivləşir (yəni T ₃ və T ₄ konversiya olunmadan işləyə bilər). Hədəf-orqanları hüceyrələrinin mitoxondri və membranlarında lokallaşmışdır.
TR β 1 -	T ₄ -ə nisbətən, T ₃ -ə 10 dəfədən çox həssasdır (yəni T ₄ -ün T ₃ -ə mütləq konversiyasını tələb edir). QV hormonlarının təsirinə yüksək həssas olan hədəf orqanlarının nüvəsində lokallaşmışdır: qaraciyər, böyrəklər, miokard, skelet əzələləri, ağ ciyərlər və bağırsaq.
TR β 2-	T ₄ -ə nisbətən, T ₃ -ə 10 dəfədən çox həssasdır. QV hormonlarının təsirinə mülayim həssas olan hədəf orqanlarının nüvəsində lokallaşmışdır: baş beyin toxuması. Əks əlaqə prinsipi üzrə TSH sintezi və sekresiyasının requlyasiyasına cavabdehdir.

Kalsitonin

Kalsitonin 32 amin turşusu qalığından ibarət olan, peptid hormondur. Əsasən qalxanabənzər vəzinin parafolikulyar hüceyrələri (C-hüceyrələr) tərəfindən sekresiya olunur. Kalsitoninin sekresiya səviyyəsi kalsium ionlarının zərdabdakı konsentrasiyası ilə tənzimlənir və yüksək dərəcədə yaşdan və cinsdən asılıdır (Şəkil 2.5). Kalsitoninin eliminasiyası qaraciyər və böyrəklərlə həyata keçirilir. Bu peptid həm-

çinin qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinomasının – çoxsaylı endokrin neoplaziyaların II tipinin siqnal şişlərindən birinin markeri kimi xidmət edir.



Şəkil 2.5. Kalsitonin ifrazının tənzimlənməsi

Kalsitonin osteoklast və osteositlərin hüceyrə populyasiyalarının funksional aktivliyinin zəifləməsinə səbəb olur və nəticədə sümük toxumasının rezorbsiyasında inhibitor rolunu oynayır. Bu komponent antihiperkalsiemiya təsirli olaraq kalsitoninin osteolitik aktivliyə bilavasitə təsiri ilə ifadə olunur. O, stimullaşdırıldıqdan sonra bir neçə dəqiqə ərzində inkişaf edir və nazik bağırsağ, böyrəklərin funksiyasından və sümük toxumalarının özünütənzimləmə mexanizmlərindən asılı deyildir. Sümük matriksinin stabilliyinin nisbətən pozulmaları hallarında (mobilliyin artması) kalsitoninin təsiri hipokalsiemiya və hipofosfatemiya gətirib çıxara bilər.

Sistemli yeridilmə zamanı kalsitonin bağırsağın peristaltikasını və mədədə qastrinin sekresiyasını zəiflədir, lakin bağırsaq sekresiyasını isə stimullaşdırır.

Böyrəklərdə kalsitonin fosfat, kalsium və natrium ionlarının ekskresiyasını gücləndirir, 1a-hidroksilazanın aktivliyini zəiflədir ki, bu da kalsitriolun (D3 vitamininin bioloji aktiv forması) sintezini azaldır (cədvəl 2.2).

Cədvəl 2.2.

Kalsitoninin əsas effektləri

Sümük	Qan	Böyrəklər	Mədə bağırsaq traktı	Başqaları
-Osteoklastların və sümük toxumasının rezorbsiyasının fəaliyyətinin yatırılması -Osteoblastların fəaliyyətinin, sümük matrkisi sintezinin, kalsiumun və fosfatların sümük toxumasından mənimsənilməsinin stimulyasiyası	- Kalsiumun və fosfatın səviyyəsinin azalması	- Kalsiumun və fosfatın reabsorbsiyasının, natriumun və suyun → diuretik, natriumuretik, kalsium və fosfaturetik effektlərinin ləngiməsi - Kalsiumtriolun sintezinin stimulyasiyası	- Qastrin və xlorid turşusunun mədədə sekresiyasının azalması -Tripsin və pankreatik amilazanın sekresiyasının azalması -Bağırsaqda kalsiumun sekresiyasının azalması, suyun, natriumun, kaliumun və xloridin sekresiyasının stimulyasiyası	- Analgetik effekt - Dipsogen effekt -Prolaktinin sekresiyasının azalması -Makrofaqların miq-rasiyasının zəifləməsi - Vazodilatasiya effekti

Kalsitoninin biosintezi və sekresiyası kalsiumun zərdabdakı konsentrasiyası ilə tənzimlənir. Qanda kalsiumun səviyyəsinin artması zamanı kalsitoninin hasilatı düz mütənasib olaraq artır və əksinə. Kalsium ionlarının zərdab konsentrasiyası aşağı olduğu zaman kalsi-

toninin səviyyəsi son dərəcə aşağı və ya təyin olunmayan həddə olur. Normada dövr edən kalsitoninin səviyyəsi təqribən 10 pq/ml təşkil edir. Yarımeliminasiya dövrü təqribən 10 dəqiqə metabolik klirens 8-9 ml/kq/dəqiqə təşkil edir.

Tireoid hormonların rolu

Tireoid hormonların əsas funksiyası toxuma tənəffüsünün əsas mübadiləsi və tənzimlənməsini saxlamaqdır. Tireoid hormonların reseptorları steroid və tireoid hormonlar reseptorlarının ailəsinə aid olunur. Onların stimulyasiyası uyğun metabolik effektlərlə genlərin ekspresiyasının dəyişməsinə şərtləndirir. Onlardan başlıcası əsas mübadilənin stimulyasiyasıdır. Tireoid hormonlar bütün orqan və sistemlərin normal inkişafı üçün zəruridir. Bətdaxili inkişaf dövründə qalxanabənzər vəzi hormonlarının əsas funksiyası toxumaların, ilk növbədə sinir, ürək-damar və dayaq-hərəkət sistemləri toxumalarının fərqləndirilməsidir. Baş beyin, ilk növbədə də bətdaxili və həyatın ilk illərində, inkişafı üçün qalxanabənzər vəzi hormonları xüsusi əhəmiyyət daşıyır. Onların təsiri altında beyin strukturlarının inkişafı və intellektin bütün həyatı boyunca onun təşəkkülü və saxlanması baş verir. Onların çatışmazlığı zamanı sinir sisteminin inkişafı və sümüklərin böyüməsi gecikir.

Tiropsin və triyodtironinin effektləri

Əsas:

- hüceyrənin genetik aparatını aktivləşdirir, maddələr mübadiləsini, oksigen sərfiyyatını və oksidləşmə proseslərinin intensivliyini stimullaşdırır.

Metabolik:

- zülal mübadiləsi: zülalın sintezini stimullaşdırır, lakin hormonların səviyyəsi normadan yüksək olduqda katabolizm üstünlük təşkil edir. Tireoid hormonlarının kiçik (fizioloji) dozaları “labil zülalları” sintezini artırır və birləşdirici toxumada mukopolisaxaridlərin (proteo-

qlikanların) sintezini tormozlayır. Proteoqlikanların itirilməsi birləşdirici toxumanın suyu saxlama qabiliyyətini azaldır (1 molekul proteoqlikan özünün ölçülərindən 10 dəfə çox nəmləndirici qışaya malikdir) və özünəməxsus “büzülmə” - əzələ kütləsinin böyüməsi fonunda toxumaların dehidratasiyası müşahidə olunur. Orqanizmə tiroid hormonlarının böyük (suprafizioloji) dozalarının daxil edilməsində əvvəlcə labil zülalların parçalanması müşahidə olunur.

- yağ mübadiləsi: tiroid hormonların təsirindən β_3 -adrenoreseptorların piy toxumasında sintezi artır, periferik lipazanı aktivləşdirir və yağların qliserinə və yağ turşularına qədər lipolizini təmin edir. Mitoxondriumun reseptorlarına təsirinə görə T₃ yağ turşularının β -oksidləşməsinə stimullaşdırır. T₃ xolesterinin metabolizminin bütün fazalarını gücləndirir və onun yağ turşularına transformasiyasını stimulyasiya edir. Tiroid hormonlarının təsiri altında hepatositlərin səthində aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər (ASLP) üçün reseptorların sintezi artır və qaraciyər hüceyrələrinə qandan ASLP tutulması artır. Nəhayət, tiroid hormonlar aktiv lipoliz hesabına bədən kütləsinin azalmasına səbəb olur, ümumi xolesterinin və ASLP xolesterinin səviyyəsini azaldır (antiterogen effekt).

- karbohidrat mübadiləsi: hiperhasilat zamanı qlikogenolizi stimullaşdırır, qanda qlükozanın səviyyəsi artır, onun hüceyrə daxilinə keçməsinə aktivləşdirir, qaraciyərin insulinazasını aktivləşdirir.

Funksional:

- toxumaların, xüsusilə də sinirin inkişafı və təbəqələşməsinə təmin edir;

- adrenoreseptorların sayının artırılması və monoaminoksidazanın zəifləməsi hesabına simpatik sinir sisteminin effektlərini gücləndirir;

- parasimpatik effektlər ürək yığılmaları tezliyinin, sistolik həcmi, arterial təzyiqin, tənəffüs tezliyinin, bağırsağ peristaltikasının, MSS-nin qıcıqlanmasının artmasında, bədən temperaturunun yüksəl-

məsində təzahür edirlər. Böyük dozalarda tiroid hormonları fosforlaşma və oksidləşməyə parçalanmanı əmələ gətirir və qida maddələrinin oksidləşməsi nəticəsində istilik şəklində enerji ayrılır.

- Qalxanabənzər vəzinin hormonlarının təsiri ilə oksigenin istehlakı və istiliyin əmələ gəlməsi bütün toxumalarda, baş beyindən, cinsi vəzilərdən, dalaqdan, timusdan və dəridən başqa artır.

Uşaq yaşlarında ən vacib xüsusiyyət QV hormonlarının anabolik effektidir. Müxtəlif ribonuklein turşusu (RNT) sintezini stimullaşdıran, tiroid hormonları zülal sintezinin sürətini və bir çox ferment sistemlərinin aktivliyini artırır, bu da toxuma tənəffüsünün effektivliyinə təsir edir. Yodtironinlər xətti artımdan başqa, toxuma differensiasiyası proseslərini də tənzimləyirlər.

Tiroid hormonlarının vacib effektlərindən biri dölün və yenidoğulmuşun ağ ciyərlərinin inkişafına və xarici tənəffüs sisteminə təsiri-ridir. Ağ ciyərlərdə T₃, digər toxumalara nisbətən, daha yüksək konsentrasiyada mövcuddur, II tip alveositlərin nüvələrində isə böyük sayda yüksək yaxınlıq T₃ bağlanma yerləri vardır. QV hormonlarının alveolların əmələ gəlməsində və inkişafında, dölün II tip alveositlərinin funksiyasının differensiasiya və formalaşmasında, ağ ciyər toxumasının inkişafında rolu vardır. Onların təsiri altında II tip alveositlərin ölçüləri böyüyür, fosfolipidlərin ümumi sayı artır, səthi aktiv maddələrin sintezi güclənir. Tiroid hormonlarının çatışmazlığının yenidoğulmuşların, xüsusən vaxtından əvvəl doğulmuşlarda tənəffüs pozğunluğu sindromunun patogenezinə əhəmiyyəti vardır.

Eksklüziv olaraq tiroid hormonları baş beyinin formalaşmasına və yetişməsinə əsas təsir göstərir. Əgər dölün bətdaxili inkişafı QV hormonlarının defisiti şəraitində baş verirsə, böyük yarımkürələrin qabığı və beyinciyin böyüməsi ləngiyir, ön beyinin neyronlarının cisimlərinin böyüməsi gecikir, aksonların, dendritlərin və onların mieli-

nizasiyası, differensiasiyası pozulur, Purkinye hüceyrələrinin dendritik arborizasiyasının ləngiməsi müşahidə olunur.

Embriogenez dövrünün tiroid hormonlarının təsiri altında həmçinin ilbiz differensiasiya edir, eşitmə və insanın motor funksiyalarına cavabdeh olan serebral strukturlar formalaşır. QV hormonlarının açıq-aşkar defisiti bətdaxili həyatın bu dövründə nevroloji kretinizmin klassik variantının formalaşmasına səbəb ola bilər. Hormonların mülayim çatışmazlığı daha yüngül psixomotor pozğunluqlara, karlığa və dizartriya aparır.

Baş beynin differensiasiya müddəti vaxtına görə aydın məhduddur, buna görə hətta qısa müddətli tiroid çatışmazlığı MSS inkişafına mənfi təsir göstərir, sinir-psixi sferada müxtəlif dəyişikliklər əmələ gətirir.

QV hormonlarının nəzarət etdiyi sinir sisteminin formalaşmasında, üç kritik dövr ayırd olunur:

Birinci - bətdaxili inkişafın 1-12-ci həftəsi, yəni dölün öz vəziyyətinin fəaliyyətinə qədər, bu zaman ananın tiroid hormonları böyük rol oynayır;

- İkinci - bətdaxili həyatın 12-ci həftəsindən uşağın doğulmasına qədər, bu zaman neyronların yetişməsinə və sinaptogenez proseslərinə həm ananın, həm də fetal hormonlar təsir edir;

- Üçüncü - postnatal, burada xüsusilə 3 ilə qədər olan dövr mühümdür, bu zaman beynin əsas strukturlarının formalaşması tamamlanır.

Beynin formalaşmasının hər hansı dövründə tiroid hormonlarının defisiti onun degenerativ dəyişikliklərinə səbəb olur, insanın intellektual və motor funksiyaları kəskin şəkildə pisləşir.

Bütün postnatal həyat boyu tiroid hormonlar beynin funksional vəziyyətinə əhəmiyyətli təsir göstərir. Mübadilə proseslərinin səviyyəsinə və energetik mübadiləni gücləndirərək, pressor katexolamin

effekti, tiroid hormonların MSS funksional aktivliyini aktivləşdirməsi, diqqət, yaddaş, təhsil qabiliyyəti və s-ni artırır.

Hamilə qadınlarda QV xəstəlikləri, vəzin funksiyalarının pozğunluqları ilə müşahidə olunur; yod çatışmazlığı hamiləlik dövrünün ağırlaşmalarının risk faktorudur, bu isə embriogenez proseslərinə, placentasiyaya təsir göstərir, nəşildə anomaliyaların əmələ gəlməsinə səbəb ola bilər.

QV üçün dölün bətdaxili inkişafının 12-14-cü, 15-16-cı, 34-cü həftələri kritik sayılır, yəni bu dövrlərdə zədələyici faktorun təsiri parenximanın differensiasiyasının inkişafdan qalmasına, QV fetal hipofunksiyasına, orqanın funksional tükənməsinə keçidlə, birləşdirici toxumanın inkişafına və postnatal dövrdə hipofunksiya vəziyyətinin yaranmasına səbəb olur.

III FƏSİL

EPİDEMIOLOGİYA

Müasir dövrdə qalxanabənzər vəzinin xəstəlikləri geniş yayılmışdır. Bu ilk növbədə əhali arasında hipo- və hipertireozun müxtəlif formalarının geniş yayılması, bu orqanın autoimmun və onkoloji zədələnmələri və onların pisləşən ekoloji vəziyyətdən asılılığı ilə müəyyən olunur. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının məlumatlarına görə qalxanabənzər vəzinin xəstəlikləri endokrin pozulmaları arasında şəkərli diabetdən sonra 2-ci yeri tutur. Dünyada 665 mln.-dan çox adam endemik ur və ya digər tiroid patologiyalardan əziyyət çəkir; milyard yarım insan yod çatışmazlığı xəstəliklərinin inkişafı riski ilə rastlaşır. Tireoid hormonların preparatları daha çox təyin olunan 13 adda müxtəlif dərmanlar sırasına daxildir. Bununla belə, həmin statistikaya görə qalxanabənzər vəzinin xəstəlikləri ilə xəstələnmələrin artımı ildə 5% təşkil edir. Qalxanabənzər vəzinin xəstəliklərinin yayılması ərazidən əraziyə fərqlənir və ilk növbədə yodun istehlakı səviyyəsindən asılıdır. Praktiki olaraq, dünya əhalisinin 1/3-i yod çatışmazlığı şəraitində yaşayır [1]. Onlardan yod istehlakı sutkada 50 mkq-dan aşağı olan yerlərdə endemik ura, 25 mkq-dan az olduqda isə yod defisitli hipotireoza rast gəlinə bilər. Ağır yod çatışmazlığı olan ərazilərdə urun əhali arasında yayılması 80%-dən artıq ola bilər. Yod çatışmazlığı xəstəliklərinin inkişaf etməsi daha yüksək olan populyasiyalar Cənub-Şərqi Asiyanın, Latin Amerikasının və Mərkəzi Afrikanın dağ regionlarında yerləşir.

Yod profilaktikası proqramları urun profilaktikası və yayılmasının azalması, həmçinin, uşaqlarda kretinizmin inkişaf etməsinin qarşısının alınması planında öz effektivliyini sübut etmişdir. Yodun istehlakı normada olan regionlarda QBV xəstəliklərinin çoxu autoimmun xəstəliklərdir. Bunlara birincili atrofik hipotireoz, Haşimoto

tireoiditi, Qreyvs xəstəliyi aid edilir [2]. Bundan başqa, ur endemiyası zonalarında urun düyünlü formaları, qalxanabənzər vəzinin xərçəngi və s. səbəblərdən vəzidə cərrahi əməliyyatların sayı artır. Statistika göstərir ki, cərrahi müdaxilənin daha çox rast gəlinən nəticəsi hipotireozdur.

Qadınlarda qalxanabənzər vəzi ilə əlaqədar problemlərə kişilərə nəzərən 7-10 dəfə daha çox rast gəlinir. Həyatı boyunca 5 qadından 1-i QBV probleminin inkişafı ilə rastlaşır. Yaşla əlaqədar həm kişilərdə, həm də qadınlarda qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin riski artır və 70 yaşa doğru kişilərdə subklinik hipotireozun yayılması təxminən qadınlarda olduğu qədər yüksəkdir.

Həyatın müxtəlif dövrlərində yod çatışmazlığı pozulmaları olduqca geniş fəsadlar verir: abortlar və ölü doğuşlar, anadangəlmə anomaliyalar və perinatal ölüm, endemik ur və hipotireoz, əqli və fiziki inkişafın, endemik kretinizm və reproduktiv sistemin pozulmaları, intellektin azalması və radioaktiv yodun udulmasının artması [3-5].

Yod çatışmazlığının daha qorxunc nəticəsi əhalinin intellekt göstəricisinin (IG) 10-15%-ə qədər aşağı düşməsi, bu da, ümumilikdə bütün millətin sosial-iqtisadi inkişafının aşağı enməsi deməkdir [6].

Məlumdur ki, təbii yod çatışmazlığından başqa, QBV patologiyasının inkişaf etməsinə həmçinin digər başqa strumogen faktorlar, o cümlədən selen, kobalt, sink, misin çatışmazlığı və ətraf mühütün çirklənməsi də təsir edir. Endokrin xəstəliklərin və digər yod çatışmazlığı xəstəliklərinin yayılması onların erkən diaqnostikası, proqnozlaşdırılması və birincili profilaktikası üsullarının təkmilləşdirilməsinin vacibliyini tələb edir [7].

Azərbaycanın prezidenti İlham Əliyev 2003-cü ilin 27 sentyabrında “Yod çatışmazlığı xəstəliklərinin kütləvi profilaktikası məqsədilə duzun yodlaşdırılması haqqında Azərbaycan Respublikası Qanununun təbiqinin təmin edilməsi haqqında fərman” imzalamışdır.

“Yod çatışmazlığı xəstəliklərinin kütləvi profilaktikası məqsədi ilə duzun yodlaşdırılması haqqında” Azərbaycan Respublikası Qanu-

nunun 6.2-ci maddəsində nəzərdə tutulmuş yodlaşdırılmış duzun keyfiyyəti və təhlükəsizlik göstəricilərinin standartlar və tələblərə uyğunluğunu müəyyən etmək məqsədi ilə duzdan götürülmüş nümunələrin ekspertizasını aparan «müvafiq icra hakimiyyəti orqanı»nın səlahiyyətlərini yodlaşdırılmış duzun keyfiyyət göstəriciləri üzrə Azərbaycan Respublikasının Standartlaşdırma, Metrologiya və Patent üzrə Dövlət Agentliyi, yodlaşdırılmış duzun təhlükəsizlik göstəriciləri üzrə Azərbaycan Respublikasının Səhiyyə Nazirliyi həyata keçirir.

Azərbaycan Respublikası yoddefisitli regiona aiddir. Hal-hazırda dünyanın 40-dan artıq ölkəsində duz kütləvi surətdə yodlaşdırılır, ərzaq məhsullarının yodlaşdırılması daha effektiv və iqtisadi cəhətdən əlverişli üsuldur.

2001-ci ildən Azərbaycan Respublikasında yod çatışmazlığı xəstəliklərinin kütləvi profilaktikası məqsədilə duzun yodlaşdırılması üçün qanun qəbul olunmuşdur. Bu günə kimi bütün respublikada yodlaşdırılmış duzdan istifadə edilir. Bununla əlaqədar olaraq, yod defisitli xəstəliklərin sayının əhəmiyyətli dərəcədə azalması qeyd edilir.

Respublikada qalxanabənzər vəzin xəstəliklərini aşkar etmək üçün klinikalar müasir laborator və diaqnostik baza ilə təhciz olunub.

IODINE haqqında məlumatlar qlobal şəbəkədə aşağıdakı rəsmdə qeyd olunub [8].

İGN REGION: Şərqi Avropa və Mərkəzi Asiya

ÖLKƏ ƏHALİSİ: 10,10000

MUIC* ($\mu\text{g/L}$): 204 (2007) Milli, SAC (8-10)

ƏHALİNİN YOD QƏBULU: Kafi

DİGƏR ƏHALİLƏRDƏ MUIC ($\mu\text{g/L}$): 196 (2007) Milli, PW

HHIS* (UNICEF 2017): 93,4% (NNS/SMART 2013)

*MUIC, sidikdə yodun orta konsentrasiyası

* HHIS, yoxlanılan bütün ev təsərrüfatları arasında yodlaşdırılmış duz (>0 ppm) istehlak edən ev təsərrüfatlarının faizi SAC: məktəb yaşlı uşaqlar / WRA: reproduktiv yaşda olan qadınlar / PW: hamilə qadınlar

Ötən ilin statistik göstəricilərinə görə, ölkə üzrə qalxanabənzər vəzi xəstəlikləri ilə 16986 nəfər dispanser qeydiyyatına götürülüb. Onlardan 3251 nəfər diffuz ur, 2730 nəfər düyünlü ur, 5443 nəfər tireotoksikoz, 3363 nəfər hipotireoz, 1060 nəfər tireoditlər, 53 nəfər isə qalxanabənzər vəzinin yeni törəməsindən əziyyət çəkir.

Azərbaycanda tiroid xərcəngi xəstəliyinin artması da aşkar edilib. Qadınlarda 50-59 yaş qrupundakı kişilərə nisbətən bu göstəricilər əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir [9].

ƏDƏBİYYAT

1. Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008; 372:1251-1262.
2. Марк Вандерпамп. Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза. *Thyroid International Journal* №2, 2009. с. 2-12.
3. Курмачева Н. А. Йододефицитные состояния у беременных женщин и детей первых лет жизни. *Медицинский совет.* – М., 2012. – № 37. – с. 7.
4. Трошина Е.А. Зоб. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – 336 с.
5. Zimmermann M. B. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013. *Endocrine Practice*. 2013. Vol. 19. No. 5. p. 839–846.
6. Hetzel B.S. The nature and magnitude of the iodine deficiency disorders. In: *Towards the global elimination of brain damage due to iodine deficiency*. Oxford University Press, New Delhi, 2004. – p. 1–22.

7. Фадеев В. В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Видар, 2005. 240 с.
8. <https://www.ign.org/azerbaijan.htm>
9. Марданлы Ф.А., Алиев А.Д., Гулиев Н.А., Алиева И.Д., Алиева А.М. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком щитовидной железы в Азербайджанской Республике за период 2009-2015 гг. Российский Онкологический журнал. 2016;21(5).с.271-274.

IV FƏSİL

QALXANABƏNZƏR VƏZİNİN XƏSTƏLİKLƏRİ OLAN PASİYENTLƏRİN MÜAYİNƏ ÜSULLARI

4.1. OBYEKTİV MÜAYİNƏ

Qalxanabənzər vəzinin morfoloji və funksional vəziyyətini qiymətləndirmək üçün müxtəlif kliniki, laborator, funksional və instrumental müayinə üsullarından istifadə olunur. Eyni zamanda QBV xəstəliklərinin diaqnostikası bütün mövcud üsullardan mütləq istifadə olunmasını tələb etmir. Tireoid patologiyanın differensial diaqnostikası və diaqnostikası məsələlərinin həll edilməsi üçün müayinə alqoritminin optimallaşdırılması daha vacibdir. Bu səbəbdən, hər bir mövcud üsulun imkanları dəqiq öyrənilməli və müayinə planlaşdırılarkən həll ediləsi məsələlər dəqiqləşdirilməlidir. Onlardan daha mühümləri şişin təsdiqlənməsi və ya istisna edilməsi, QBV-nin funksional aktivliyinin qiymətləndirilməsi, intratireoid törəmənin xarakteristikasıdır (həcmi, forması, lokalizasiyası, yayılması, sıxlığı).

Kliniki diaqnostikada şikayətlər, anamnez, obyektiv müayinənin nəticələri daha əhəmiyyətlidir. Onların şərhli müəyyən mənada QBV-nin funksional vəziyyətini qiymətləndirməyə, sonrakı instrumental və laborator müayinələrin alqoritmini optimallaşdırmağa imkan verir. Şikayətlər bir tərəfdən tireoid statusun disbalansı, digər tərəfdən isə boynun kompressiyası və divararası ilə şərtlənilir. Bu zaman tireopatiya və yanaşı somatik patologiyanın simptomatikasını fərqləndirmək, şikayətlərin davamlığını, vəzin ölçülərinin böyüməsi tezliyini, ağrının olmasını qiymətləndirmək lazımdır. Aşağı dozalarda ionlaşdırıcı radiasiya alması, QBV-nin böyüməsinə səbəb olan qəbul edilmiş dərman preparatları, irsi patologiya haqqında informasiyanın olması çox

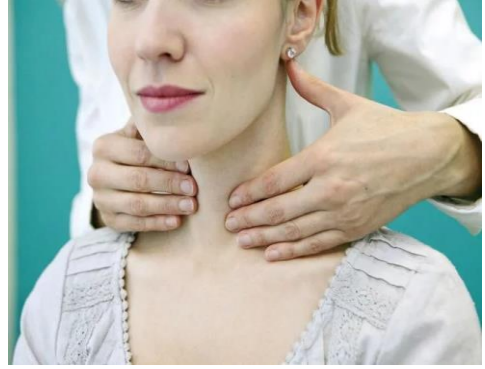
mühümdür. İşin xüsusiyyəti, yaşayış yeri, qohumlarda QBV xəstəliklərinin olması əhəmiyyət daşıyır.

Müayinə zamanı QBV-nin böyüməsinin simmetrikliliyi və ya asimmetrikliliyi, dəri örtüyünün xüsusiyyətlərinə (quruluq, nəmlik, pigmentasiya, uzun şişkinliyi), kompressiya sindromunun olmasına (boyun və ön döş divarının dərialtı venalarının genişlənməsi) diqqət yetirilməlidir.

Həkim xəstənin önündə və ya arxasında dayanaraq palpasiya edir. Vəzinin formasını, ölçülərini, sıxlığını, regional limfa düyünlərinin vəziyyətini, ağrının olmasını, böyümənin dərəcə və xarakterini (diffuz və ya düyünlü) müəyyənləşdirir. Udma anında əlavə olaraq QBV-nin mütəhərrikliliyini, urun döş sümüyü arxasına keçmə dərəcəsini qiymətləndirirlər. Auskultasiya zamanı küylərin olmasını stetoskopla regionar damarlara və traxeyaya basmaqla aşkarlamaq olar.

QBV xəstəliklərinin kliniki diaqnostikası dedikdə, xəstədə tireotoksikozun, hipotireozun simptomlarının, həmçinin QBV-nin strukturunun onun normal, azalmış və yüksəlmiş funksiyası zamanı dəyişikliklərinin aşkar olunması başa düşülür. QBV xəstəliklərinin diaqnostikasında mühüm yeri palpasiyadan alınan nəticələr tutur. Palpasiya kök adamlarda və boyun əzələləri çox inkişaf etmiş kişilərdə çətin olur. QBV-nin palpasiyası udma zamanı aparılır. Bu zaman qırtlaq QBV ilə birlikdə əvvəl yuxarı, sonra isə aşağı hərəkət edir. Bu anda QBV barmaqlar arasında yumşaq elastiki yastıq kimi hiss olunur. Palpasiya zamanı həkim xəstə ilə üz-üzə dayanarsa, palpasiya iki baş barmaqla yerinə yetirilir, əgər həkim xəstənin arxasında (xəstə oturaq vəziyyətdədir) dayanıbsa palpasiyanı iki şəhadət və orta barmaqları ilə aparır (şəkil 4.1.1).

Qeyd edək ki, palpasiya QBV-nin ölçüləri və strukturunu müəyyənləşdirmək üçün kifayət qədər dəqiq üsul deyil, səhvin ehtimalı 30% və daha artıq təşkil edir. Bununla belə, QBV-nin ölçülərini qiymətləndirmək üçün daha dəqiq üsullara müraciət olunmasına göstəriş kimi palpasiyanın nəticələri əhəmiyyət daşıyır.



Şəkil. 4.1.1. Qalxanabənzər vəzinin palpasiya üsulları

Epidemioloji tədqiqatlar zamanı endemik urun ölçülərinin qiymətləndirilməsi üçün ÜST tərəfindən təklif olunmuş təsnifatdan istifadə olunması daha geniş yayılmışdır (cədvəl 4.1.1).

Cədvəl 4.1.1.

Urun təsnifatı (ÜST, 2001)

Dərəcə	Xarakteristika
0	Ur yoxdur (payların həcmi xəstənin baş barmağının distal falanqasının ölçüsündən böyük deyil)
I	QBV-nin paylarının böyüməsi palpasiya olunur, lakin boynun normal vəziyyətində QBV görünür. Bura həmçinin QBV-nin özünün böyüməsinə gətirməyən düyünlü törəmələr də aid olunur
II	Boyunun normal vəziyyətində böyümüş QBV görünür

Təsnifat belə qeyd edilmişdir ki, normada QBV-nin payı xəstənin baş barmağının distal falanqasına uyğun gəlir. Əgər palpasiyaya əsasən QBV-nin payı bu ölçüdən böyükdürsə, lakin vəzi özü müayinə zamanı görünürsə o zaman I dərəcəli ur müəyyən edilir. Əgər vəzi görünürsə, onda II dərəcəli urdur (görünən ur).

4.2. LABORATOR ÜSULLAR

TSH səviyyəsinin müəyyən edilməsi QBV-nin funksiyasının qiymətləndirilməsinin əsas üsuludur. TSH səviyyəsi müəyyən edilmədən QBV-nin funksiyasının qiymətləndirilməsi bir çox hallarda yanlış olur. Aşağıdakı hallarda TSH-ın səviyyəsinə xüsusi diqqət verilməlidir:

1. Birincili hipotireoz və hipotireozun erkən mərhələlərinin diaqnostikası zamanı və ya hipotireozun müalicəsinə nəzarətdə;

2. Bu şəxslərdə tireoid funksiyanın qiymətləndirilməsinin zərurəti zamanı:

a) ailə anamnezində qalxanabənzər vəzi xəstəlikləri olanlar; b) qeyri-autoimmun xəstəlikləri olanlar; c) hiperxolesterinemiyası olanlar; d) ahıl yaşlılar; e) tireoid patologiyanın istisna edilməsi şikayətləri (məsələn, yorulma və ya ürək döyünməsi) olanlar;

3. Qalxanabənzər vəzinin diferensiasiyalı xərcəngi hallarında TSH-ın sekresiyasının zəiflədilməsinə nəzarət olunanlar.

Bəzi kliniki vəziyyətlərdə birinci diaqnostik üsul kimi TSH-ın müəyyən edilməsindən istifadə olunması məsləhət görülmür. Çünki bu səhv diaqnoza səbəb ola bilər. Bu vəziyyətlərə aiddir:

1. Hospitalizasiya tələb olunan kəskin psixi xəstəliklər; TSH səviyyəsi xəstə stasionara daxil olduqdan sonra 2-3 həftədən tez olmayaraq müəyyən edilməlidir;

2. Hipofiz və ya hipotalamusun xəstəlikləri

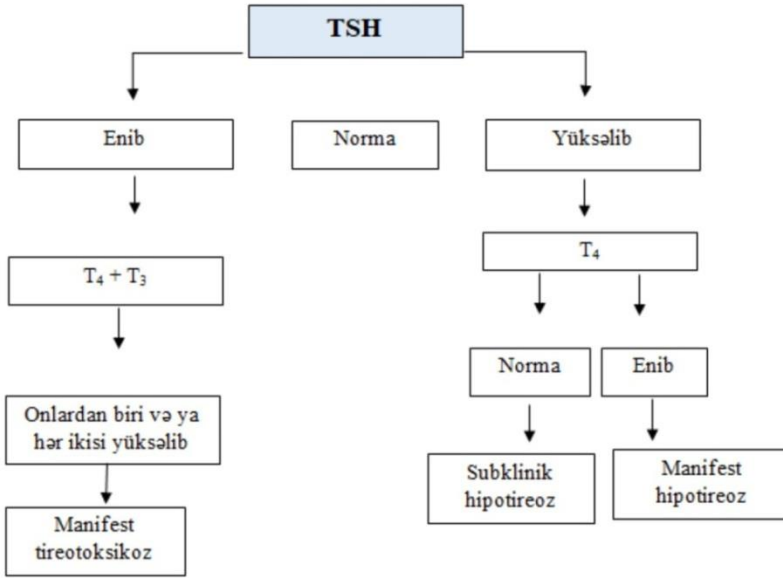
3. Tireoid statusun tez dəyişmələri (çünki TSH səviyyəsi olduqca gec “uyğunlaşır”). Son iki halda sərbəst T_4 səviyyəsinin təyin olunması daha məqsədə uyğundur.

TSH səviyyəsinin nəticəsinə təsir edən amillər: QV həssaslığından asılı olaraq yod preparatları həm aşağı sala bilər, həm də TSH səviyyəsini artırır.

Yüksəldirlər: litium, metoklopramid, fenobarbital, mühitin aşağı temperaturu, furasemid.

Endirirlər: asetilsalisil turşusu, qlükokortikoidlər, heparin, dofa-
min, sulfanilamidlər, boy hormonu.

TSH səviyyəsi müəyyən edilmədən QBV-nin funksiyasının qiymətləndirilməsi bir çox hallarda yanlış olur. TSH səviyyəsinin yüksək olduğu hallarda müayinə əlavə olaraq T_4 səviyyəsinin, TSH səviyyəsinin aşağı olduğu hallarda isə T_4 və T_3 səviyyələrinin müəyyən olunması ilə tamamlanır (diaqram. 4.2.1). Çox vaxt praktikada yerinə yetirilən dərhal hər üç hormonunun (TSH, T_4 , T_3) tətbiq olunması, bir qayda olaraq, artıqdır.



Şəkil. 4.2.1. Qalxanabənzər vəzinin funksiyasının qiymət ləndirilməsi

Hipofiz tərəfindən TSH-ın və QBV tərəfindən T_4 -ün hasilatı əks loqarifmik asılılıqdadır. Başqa sözlə, tireoid hormonların sintez səviyyəsinin minimal dəyişməsi zamanı TSH səviyyəsinin əks istiqamətdə dəfələrlə dəyişməsi baş verir. Bu qanunauyğunluq QBV-nin funksiyasının subkliniki pozulması kimi adlandırılan sintezin əsasında durur. Bu hal tireoid hormonların normal səviyyəsi zamanı TSH səviyyəsinin

dəyişməsi kimi başa düşülür. Subkliniki hipotireoz (QBV-nin minimal çatışmazlığı) – T_4 -ün normal səviyyəsi zamanı TSH səviyyəsinin qalxması, subkliniki tireotoksikoz isə T_4 və T_3 -ün normal səviyyəsində TSH səviyyəsinin azalmasıdır. İkinci halda, yəni TSH səviyyəsinin aşağı səviyyəsində, hər iki tireoid hormon (T_4 və T_3) müəyyən olunmalıdır, çünki TSH-ın azalmasının T_4 -ün normal, lakin T_3 -ün yüksək səviyyəsi (T_3 -tireotoksikoz) ilə müşayiət olunduğu halların olması mümkündür. Bu hala daha çox yaşlı xəstələrdə çoxdüynlü toksiki ur zamanı rast gəlinir. QBV-nin funksiyasının subkliniki pozulmasının diaqnostikası üçün kliniki simptomların olması və ya olmaması əhəmiyyət daşıyır: bu halların yalnız diaqnostik laborator meyarları vardır. Aşkar və ya manifest hipotireozda TSH-ın yüksək səviyyəsində T_4 -ün səviyyəsinin enməsi müəyyən edilir. Aşkar və ya manifest tireotoksikozda isə TSH-ın səviyyəsinin enməsi ilə qanda T_4 və/və ya T_3 -ün səviyyəsi artır.

Hormonal tədqiqat zamanı T_4 və T_3 -ün (sərbəst hormon+birləşmiş) ümumi fraksiyaları ilə yanaşı ayrılıqda sərbəst T_4 və T_3 -ün səviyyələri də müəyyən oluna bilər (cədvəl 4.2.1). Sonuncuların müəyyən olunması üsul olaraq daha mürəkkəbdir, lakin nəticələrin diaqnostik əhəmiyyəti daha çoxdur. Çünki, birincisi – məhz sərbəst tireoid hormonlar bioloji aktivliyə malikdirlər və ikinci – bir sıra xəstəliklər və vəziyyətlər zamanı əmələ gələn əlaqələndirici zülalların səviyyəsinin dəyişməsi onların səviyyəsinə təsir etmir.

Cədvəl 4.2.1

Sağlam şəxslərin qan zərdabında tireoid hormonların səviyyəsi

Hormon	Nəticə
Ümumi tiroksin	64 – 150 nmol/l
Ümumi triyodtironin	1,2 – 2,8 nmol/l
sərbəst T_4	10–26 pmol/l
sərbəst T_3	3,4 – 8,0 pmol/l
Tireotrop hormon	0,4 – 4,0 mVah/l

Qanda sərbəst tiroksinin səviyyəsinin nəticəsinə təsir edən faktorlar:

- Yüksəlməsi: amfetaminlər, amiodaron, heparin.
- Azalması: qlükokortikoidlər, sulfanilamidlər, fenitoin, fenobarbital, xolestiramin, soya unu, dopamin, litium karbonat.

Qanda T_4 səviyyəsinin artmasının səbəbləri:

- Diffuz toksiki ur
- Endogen hipertireoz: Mak-Kyun-Olbrayt xəstəliyi, rTSH somatik aktivləşdirici mutasiyaları, QV funksional avtonomiyası, çoxdüylü toksiki ur.
- TSH-asılı hipertireoz: hipofizin TSH-sintez edən adenoması, tiroid hormonlarına qarşı rezistentlik.
- Hipertireozsuz tireotoksikoz: xroniki autoimmun tireoidit, yarımkəskin tireoidit, ağrısız tireoidit, tiroid hormonları preparatlarının həddindən artıq dozası.
- Beta xorionik qonadotropin (β -XQİ) səviyyəsinin artması: hamiləlik, uşaqlıqdankənar hamiləlik, beçəxor.
- Tiroksin-birləşdirici qlobulinin səviyyəsinin artması: peroral kontraseptivlərin qəbulu, hamiləlik.

Qanda sərbəst T_3 səviyyəsinin nəticəsinə təsir edən faktorlar:

- Yüksəlməsi: asetilsalisil turşusu, furasemid, natrium salisilat, amfetaminlər, heparin.
- Azalması: qlükokortikoidlər, sulfanilamidlər, yodtərkibli preparatlar, fenitoin, fenobarbital, soya unu, betta-blokatorlar.

Tireoqlobulinin (TQ) səviyyəsinin təyin edilməsi QBV-nin yüksək diferensasiyalı xərcəngi səbəbindən kompleks terapiya (tireodektomiya +terapiya ^{131}I) almış xəstələrin monitorinqi üçün lazımdır. Tireoid toxumanın tam ablyasiyası aparılmış xəstələrin qanında tireoqlobulinin səviyyəsinin yüksəlməsi şişin persistensiyası və ya residivi səbəbindən ola bilər. Bundan başqa, TQ-nin səviyyəsinin müəyyən edilməsi, xəstələr tərəfindən özbaşına tireoid hormon preparatlarının

qəbul edilməsi ilə əmələ gələn artifisial tireotoksikozun diaqnostikası üçün də istifadə olunur. Bu halda, QBV-nin əsil hiperfunksiyasından fərqli olaraq, TQ-nin səviyyəsi enmiş olacaqdır. (Norma - 1,4-74,0 nq/ml). Səviyyənin artması QV şişlərində, yarımkəskin tireoiditdə, hipotireozda, QV xərçənginin metastazlarında, endemik urda, yod çatışmazlığında, çoxdüynlü toksik urda, radioaktiv yodla müalicədən sonra aşkar olunur. Azalması – QV-nin hipofunksiyasında, QV hissəsinin və ya bütün götürülməsi qeyd edilir. Qanda tireoqlobulinlərə qarşı anticisimlərin yüksək səviyyəsi tədqiqatın aparılmasına mane olur.

QBV-nin autoimmun xəstəliklərinin diaqnostikası üçün müxtəlif anticisimlərin səviyyəsi müəyyən edilir. Klassik anticisimlər: tireoqlobulin (AT-TQ) və tireoid peroksidazaya (AT-TPO) qarşı – QBV-nin ixtiyarı autoimmun patologiyasının suroqat markeri, yəni ki, onların səviyyəsinin müəyyən edilməsi QBV-nin çoxsaylı autoimmun xəstəliklərini diferensasiya etməyə imkan vermir. Onlar autoimmun tireoiditli xəstələrin təqribən 70-90%-də, Qreyvs xəstəliyi olanların 75%-də və QBV funksiyasında pozulmaları olmayanların 10%-dən çox sağlam şəxslərdə təyin edilir. Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrin çoxunda TSH reseptoruna (AT-rTSH) qarşı anticisimlərin müəyyən olunması daha səciyyəvidir.

Bu və ya digər ərazidə yod defisitinin ifadələnmə dərəcəsini qiymətləndirmək üçün epidemioloji tədqiqatlar çərçivəsində yodun sidiklə ekskresiyasının müəyyən olunması yerinə yetirilir. Kliniki praktikada, yəni hər hansı xəstəliklərin diaqnostikası üçün bu tədqiqat informativ deyildir. QBV-nin yodla induksiya olunmuş xəstəlikləri istisna təşkil edir. Bu xəstəliklər zamanı orqanizmə artıq yodun daxil olmasını təsdiqləmək üçün yoduriyanın səviyyəsi qiymətləndirilməlidir. Bu halda keyli yüksəlmiş olur.

Kalsitoninin səviyyəsinin təyin olunması qalxanabənzər vəzinin medulyar xərçənginin diaqnostikası üçün vacibdir (C-hüceyrələrdən əmələ gələn xərçəng), bu zaman onun bazal səviyyəsi qiymətləndirilir

və onun dinamikası kalsium qlükonatın yeridilməsindən sonra biruzə verir.

Sağlam şəxslərdə təyin olunan səviyyə tətbiq olunan immunoloji müayinə üsulundan əhəmiyyətli dərəcədə asılıdır. Zərdabda onun səviyyəsi plazmaya nisbətən yüksək olur. Norması qadınlarda – 0-10 nq/ml, kişilərdə 0-27 hq/ml-dir. QV medullyar, bəzi hallarda ağciyər və süd vəzisi xərcəngində, pernisiöz anemiyalarda, xroniki böyrək çatmazlığında, psevdohipoparatiroidozda, qaraciyərin alkoqollu sirrozunda, neyroendokrin şişlərdə qanda səviyyəsi artır. Kalsiumun, adrenalinin, qlükoqonun, pentaqastrinin, xolesistokininin təsiri altında, peroral kontraseptivlərin qəbulundan azalır. Qanda onun səviyyəsinə hamiləlik (artması), yaş (yaşla hormonun səviyyəsi azalır, fibrinin səviyyəsi artır, hiperlipidemiya) təsir edir.

Sidikdə yodun təyini. Hal-hazırda sidiklə yodun ekskresiyası əsas epidemioloji göstərici kimi hesab olunur, bu və ya digər ərazidə yod təminatını xarakterizə edir. Bu göstərici yüksək həssaslığa malikdir və yod qəbulundakı dəyişikliklərə reaksiya verir və buna görə yalnız epidemioloji vəziyyətin qiymətləndirilməsindən başqa, həm də yod defisitli xəstəliklərin profilaktikası proqramına nəzarəti həyata keçirmək üçün mühüm əhəmiyyətə malikdir. Qida ilə qəbul edilmiş yodun 80-90% sidiklə ifraz olunur. Sutkalıq sidikdə yodun səviyyəsi sidiyin birdəfəlik porsiyasında yodun konsentrasiyası ilə yaxşı korrelyasiya edir və yodun orqanizmə daxil olması bilavasitə müayinə anını əks etdirir. Belə ki, müəyyən bir şəxs üçün sidikdə yodun səviyyəsi təkcə hər gün dəyişmir, həm də gün ərzində dəyişir, yodun təyininindən yalnız bütövlükdə əhəlinin yodla təminatının qiymətləndirilməsi üçün istifadə edilə bilər. Bu üsul yalnız epidemioloji tədqiqatlar üçün yararlıdır. Yodun səviyyəsinin yüksək qeyri-bərabər paylanması ilə əlaqədar olaraq sidik nümunələrində orta kəmiyyətə deyil, onun mediananı qiymətləndirməyə üstünlük verilir.

Əhalinin yod istehlakının qiymətləndirilməsi kriteriyaları, sidikdə yodun median konsentrasiyası 4.2.2-ci cədvəlinə verilmişdir.

Cədvəl 4.2.2.

Əhalinin yod istehlakının qiymətləndirilməsi kriteriyaları, məktəb yaşlı uşaqların sidiyində median I konsentrasiyasına əsaslandırılmışdır

Yodun sidikdə median konsentrasiyası (mqq/l)	Nəticənin qiymətləndirilməsi	Regionda epidemioloji vəziyyət
< 20	Qeyri-kafi	Ağır yod defisiti - çatışmazlığı
20-49	Qeyri-kafi	Orta ağırlıqlı yod çatışmazlığı
50-99	Qeyri-kafi	Yüngül dərəcəli yod çatışmazlığı
100-199	Adekvat	Normal yod təminatı
200-299	Normadan artıqdır	Yod induksiya tirotoksikozun inkişaf riski
>300	Artıq	Mənfi təsirlərin sağlamlıq üçün inkişaf riski (yod induksiya hipotireoz, qalxanabənzər vəzin autoimmun xəstəlikləri)

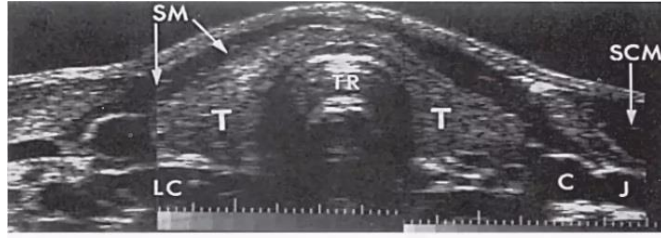
Populyasiyada yodu qiymətləndirmək üçün nümunə qrupunun seçilməsi tədqiqat klasterləri keçirməklə təmin edilir. Praktiki nöqteyi nəzərdən daha effektiv və əsaslandırılmış tədqiqat məktəb bazasında keçiriləndir. İş hazırlığı və planlaşma həmin regionun bütün məktəblərinin siyahısı əsasında bu və ya digər üsulla 30 klasterlə təyin olunur. Hər bir klasterdə tədqiqat 30 sidik nümunəsindən az olmayaraq aparılır. Böyük əhalisi olan ölkələr üçün və ya öz ərazisində bir neçə müxtəlif ekoloji zonaları varsa, asılı olmayaraq, bir neçə tədqiqat aparılır. Repräsentativ 30-klasterli tədqiqatın aparılması bahalı və intensiv

əməklidir, buna görə YÇX (yod çatışmazlığı xəstələrin) profilaktik monitorinqi üçün nəzarət - ilkin olaraq, ağır və orta ağır yod çatışmazlığı müşahidə olunan rayonları araşdırmaq lazımdır. Nəzarət rayonun hər birində rəndomizə üsulu ilə 3-dən az olmayan məktəb təyin olunur. Məktəblilərin ailələri tərəfindən istifadə olunan hər bir seçilmiş məktəbdə, 30-dan az olmayaraq, sidik və duz nümunəsi müayinə olunur. Profilaktik tədbirlərin icrası fonunda nəzarət rayonlarda belə tədqiqatlar 2 ildə bir dəfə keçirilir.

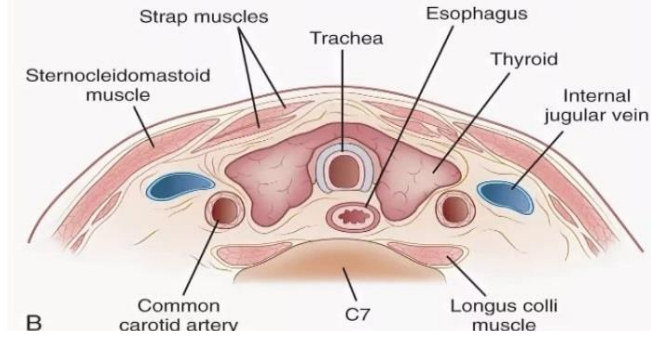
4.3. INSTRUMENTAL ÜSULLAR

Bu müayinə üsullarına USM, sintiqrafiya, punksiyalı biopsiya və həmçinin KT və MRT aiddir. USM QBV-nin müayinəsinin daha sadə, informativ və təhlükəsiz üsulu sayılır. Onun vasitəsilə payların ölçüsünü, düyünlərin olması və onların ölçüsünü həmçinin, exostruktur xüsusiyyətlərini kifayət qədər dəqiq olaraq müəyyənləşdirmək mümkündür (*şəkil 4.3.1*). Ultrasəs nəzarəti QBV-nin punksiyalı biopsiyasının informativliyini əhəmiyyətli dərəcədə yüksəldir. QBV-də aşkar olunmuş düyünlü törəmələr və onun exostrukturunun xüsusiyyətləri mühüm diaqnostik əhəmiyyətə malikdir, lakin özü-özlüyündə USM aşkar olunmuş dəyişikliklərin morfoloji strukturunu müəyyənləşdirməyə imkan vermir.

Tədqiqat xəstənin kürək üzərində uzanmış vəziyyətində çiyin qurşağının altına rulon qoyulmaqla və başı arxaya dirəməklə yerinə yetirilir. Adətən yüksək tezlikli 7,5-13 MHzs xətti sensorlardan istifadə olunur. Hər iki payın və boyunun köndələn kəsikləri qiymətləndirilir, enin və qalınlığın maksimal ölçüləri götürülür. Sonra üfüqi müstəvidə hər bir payın uzunluğu ölçülür. Boyunun qalınlığı 0,5 sm-dən çox olmur. Piramidal pay QV əhəmiyyətli böyütdükdə təyin oluna bilər.



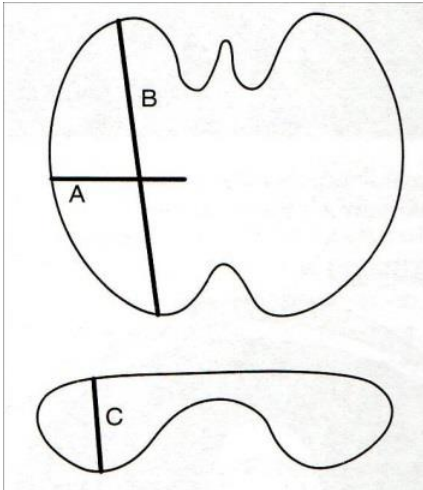
A



B

Şəkil. 4.3.1. QBV-nin eninə kəsiyi: sxemdə

USM vasitəsilə QBV payının həcmi hesablamq üçün onun üç proyeksiyada ən böyük ölçülərini müəyyənləşdirirlər. Alınmış nəticələri ellipsoidlik əmsalına (0,479) vururlar (şəkil. 4.3.2).



Şəkil 4.3.2. USM vasitəsilə QBV-nin həcmi təyin edilməsi

Vəzinin həcmi onun paylarının həcmələri cəminə bərabərdir ki, onlar da $A \times B \times C \times 0,5$ düsturu ilə hesablanırlar.

Yaşlı qadınlarda normada QBV-nin həcmi 18 ml.-dən, kişilərdə isə 25 ml.-dən çox olmur. Beləliklə, ur və ya QBV-nin patoloji böyüməsi dedikdə onun həcmnin USM verilənlərinə görə qadınlarda 18 ml.-dən, kişilərdə isə 25 ml.-dən böyük olması sayılır (cədvəl 4.3.1, 4.3.2). Həcmnin normasının aşağı sərhədi təyin olunmamışdır. Hazırda, uşaqlarda QBV-nin həcmnin qiymətləndirilməsində eyni yanaşmalar yoxdur. Yaş normativlərindən istifadə olunması daha sadə yanaşmadır. Epidemioloji tədqiqatlarda uşağın bədən səthinin sahəsini nəzərə alan normativlərdən istifadə edilməsi qəbul olunmuşdur.

Cədvəl 4.3.1.

Qalxanabənzər vəzi həcmnin yaşa görə qiymətləndirilməsi

Qruplar	QBV-nin normal həcmi, ml
15-18 yaş	< 15
Qadınlar	< 18
Kişilər	< 25

Cədvəl 4.3.2.

6-15 yaşlı uşaqlarda qalxanabənzər vəzi həcmnin normal qiymətlərinin yuxarı hədləri

Yaş (illər)	Oğlanlar	Qızlar
6	5,4	4,9
7	5,7	6,3
8	6,1	6,7
9	6,8	8,0
10	7,8	9,3
11	9,0	9,8
12	10,4	11,7
13	12,0	13,8
14	13,9	14,9
15	16,0	15,6

Vəzinin USM zamanı qiymətləndirilən əlamətlərinə aşağıdakılar aiddir:

- yerləşməsi;
- ölçüləri;
- konturları (aydın, qeyri səlis, düzgün, kələ-kötür);
- exo-strukturu (eynincinsli, qeyri həmcins);
- exogenlik (azalmış, orta, artmış);
- həcmli törəmələr onların ölçüləri, konturları, exogenlik və exostrukturu;
- QV ətraf strukturlarla qarşılıqlı əlaqəsi;
- regionar limfa düyünlərinin vəziyyəti.

Əlavə ultrasəs kriteriyaları qismində rəngli doppler və impulsu dopplerometriyadan istifadə olunur.

Dəyişməmiş QV tipik yerləşməyə, aydın, düzgün konturlara, böyüməmiş ölçülərə, orta exogenliyə malikdir; exo-strukturu həm eynincinsli, həm də müxtəlif ola bilər.

USM QV törəmələrinin 4 tip exogenliyini aşkara çıxarır:

1. Anexogenlər (bütün istiqamətlənmiş ultrasəs dalğalarını udanlar). Monitorda qara rəngdə olur. Bunlar qan damarları, infiltratlı və ya duru möhtəviyyəti olan düyünlərdir. Əsasən öz kütləsində anexogen törəmələr xoşxassəli xarakterə malikdir.

2. İzoxogenlər. Monitorda sarı-boz görünür. Bu törəmələr yarım duru möhtəviyyətlidir (kolloid). Belə ki, normada follikullar kolloidlə dolmuşdur, törəmələr sağlam toxuma fonunda seçilmir.

3. Hipoexogenlər (az miqdarda ultrasəs dalğalarını əks etdirir). Tünd-boz rəngdə olur. Bu kistlər və ya duru möhtəviyyəti olan düyünlər, iri qan damarları və ya daxilində infiltrat olan boşluqlardır.

4. Hiperexogenlər (bütün istiqamətlənmiş ultrasəs dalğalarını əks etdirir). Bunlar sərt düyünlü törəmələrdir, birləşdirici toxumadan əmələ gəlmişdir. İçərisində çox zaman kalsinatlar yerləşir.

Vəzinin qanla təchizatının xarakterini dəqiqləşdirmək üçün USM-i doppleroqrafiya ilə tamamlamaq lazımdır.

Energetik doppleroqrafiya müəyinə zamanı qalxanabənzər vəzi toxumasının qanla təhcizatının intensivliyini əks etdirir.

Rəngli doppleroqrafiya qan dövranının istiqamətini əks etdirir. Bir istiqamətli hissəciklər qırmızı rənglə göstərilir, digər istiqamətdə hərəkət edənlər isə göy rənglidir. Qan damarlarını qanın aktiv hərəkətilə QV mayeli törəmələrindən differensiasiya etməyə kömək edir.

Energetik və rəngli doppleroqrafiyanın göstəricilərinə əsasən QV 4 tip təchizat düyünləri ayırd olunur:

- vaskulyarizasiya yoxdur (QV-də uzun müddət mövcud olan xoşxassəli törəmələr). Əgər izoexogenli düyünün/kistin nə daxildə, nə kapsulun divarlarında xüsusi qan damarları yoxdursa, bu böyümənin və iltihabi prosesin yoxluğuna işarə verir.

- perinodulyar vaskulyarizasiya - daxildə olmamaqla, düyünün divarlarının qanla aktiv təchizatıdır. Əksər hallarda xoşxassəli proses haqqında məlumat verir. Çox nadir halda bu bəd xassəli törəmənin erkən mərhələsinin təzahürü ola bilər. Duru möhtəviyyatının hesabına hipoexogen görünür.

- intranodulyar vaskulyarizasiya - qan damarlarının törəmənin daxilində yoxluğu və ya divarların/kapsulun cüzi qan təchizatı olduqda aşkarlanır, 20% bədxassəli törəmələr formalaşma mərhələsindədir. Əgər hipoexogen törəmənin kapsulu yoxdursa, bədxassəli prosesin ehtimalı daha 10% artır.

- periintranodulyar vaskulyarizasiya - kapsulun və düyünün möhtəviyyatının intensiv qan təchizatıdır. Toksik adenomalar və hiperfunksiyalı düyünlər üçün xarakterikdir. 15% hallarda onlar bədxassəliyə aid olur. Daha tez- tez hipoexogen olur.

Bizim tövsiyyə etdiyimiz QV USM protokolu 4.3.3.-cü şəkildə verilmişdir.

Əgər hormonal müayinə QBV-nin funksiyasını, palpasiya və USM isə onun strukturunu qiymətləndirirsə, sintiqrafiya isə morfofunksional xarakteristikanın, xüsusilə də iki əsas parametrin – radiofarm-preparatın tutulması və onun QBV-də paylanması qiymətləndirilməsinə imkan verir (cədvəl 4.3.3). Onu da qeyd edək ki, ölçülərin qiymətləndirilməsi, struktur dəyişikliklərin (düyünlərin) və QBV-nin funksiyasının aşkar olunması üçün sintiqrafiya az informativdir.

QALXANABƏNZƏR VƏZİN USM PROTOKOLU

Xəstənin _____
soyadı, adı, atasının adı

Doğulduğu tarix __. __. _____. Müayinənin tarixi __. __. _____.
 Həkimin s.a.a. _____

Vəzinin həcmi	QV xətti ölçüləri (sm)			Payın həcmi	QV ümumi həcmi
	n-arxa	Uzunluğu	En	sm^3	sm^3
Sağ pay					
Sol pay					

Qalxanabənzər vəzin exostrukturu:

Eynicinsli/müxtəlif _____
 vaskulyarizasiya (kiçik/mülayim/qan dövrünün əhəmiyyətli güclənməsi) _____ - qan
 dövrünün maksimal pik sürəti: sağ pay _____ sm/s; sol pay _____ sm/s.
 hiperexogen kölgəlik (yox, hə, ifadə olunmuş, mülayim) _____

QV exogenliyi (izo-, hipo-, hiperexogen) _____

QV inkişafının anomaliyaları (var,yox) _____

Düyünlü törəmələr	Düyünün sayı			
	№1	№2	№3	№4
Ölçüləri (sm)				
Həcmi (sm^3)				

Lokalizasiya _____
 Forması (dairəvi, ellipsvari, qeyri düzgün) _____

Konturları (aydın, qarışıq, kapsula, “halo” (exoneqativ bezellə) _____

Exogenliyi (exoneqativ, hipoeexogen, izoexogen, hiperexogen, qarışıq)

Strukturunu (eynicinsli, müxtəlif, "kistoz", kalsifikatlar) _____

Vaskulyarizasiya (kiçik/mülayim/qan dövrünün əhəmiyyətli intensivliyi)

Regionar limfa düyünləri _____

NƏTİCƏ:

Həkimin imzası _____

Üsulun prinsipi: Bu tədqiqat üsulu üçün yodun süni radioaktiv izotopu (yod-131, yod -123) və ya texnesium-99 radioizotopu tətbiq olunur. Yod-131 – yarım parçalanma periodu 8 saat, yod-123 – 13 saat, texnesium isə - 6 saat təşkil edir. Orqanizmə bu radiofarmokoloji preparatların sürətli parçalanması səbəbindən radiasiyanın minimal təsiri həyata keçirilir. Xəstənin aldığı şüalanma dozası, ağ ciyərlərin adi rentgenoqrafiyası zamanı alınan dozadan artıq deyildir, buna görə uşaqlarda xəstəliklərin diaqnostikası üçün sintiqrafiyadan istifadə oluna bilər.

Qalxanabənzər vəzi yodu aktiv olaraq mənimsəyir. Bu QV hormonlarının sintezi üçün əsasdır. Bu qabiliyyəti üzərində sintiqrafiya prinsipi əsaslanmışdır – xəstənin orqanizminə daxil edilən yodu, qalxanabənzər vəzi bir neçə dəqiqələr ərzində qan dövrəsinə mənimsəyir. İzotoplardan buraxılan şüalanma qamma-kamerada qeyd olunur və kompyuterdə xüsusi proqramın köməyi ilə işlənir. Kompyuterin monitorunda izotopun orqanda paylanması şəkli əks olunur. Proqramın riyazi alqoritmi normal toxumalara münasibətdə radioizotopların toplanmasını faizlə qiymətləndirir. Sintiqrammda vəzi özü deyil, onun izotopları toplamaq xassəsi göstərilir. Buna görə də əgər rentgenokontrast maddəni əvəz etsək, o zaman başqa şəkil alınacaq.

QBV-nin sintiqrafiyası üçün adətən natrium pertexnetat məhlulu şəklində texnesiumun izotopu – ^{99m}Tc -dən istifadə olunur. Texnesiumun monovalent anionu, yod kimi, QBV tərəfindən aktiv tutulur, lakin yoddan fərqli olaraq, üzvləşməyə məruz qalmır. ^{99m}Tc -nin kiçik yarım parçalanma dövrü (6 saat) ilə QBV tərəfindən izotopun az udulması şüalanma dozasını olduqca azaltmış olur. ^{99m}Tc venadaxili yeridilir və praktiki olaraq izotop yeridildikdən dərhal sonra müayinəyə başlanılır. ^{99m}Tc ilə sintiqrafiya aparılmasına əsas göstərişlər bunlardır:

- Tireotoksikozun müxtəlif patogenetik variantlarının differensial diaqnostikası: QBV-nin əsl hiperfunksiyası (Qreyvs xəstəliyi, QBV-nin funksional avtonomiyası), destruktiv tireotoksikoz (doğuşdan sonrakı

tireoidit, yarımkəskin tireoidit, amiodaronla induksiya olunmuş 2-ci tip tireotoksikoz) və artificial tireotoksikoz. Birinci halda sintiqrafiya zamanı ^{99m}Tc -nin tutulmasının artması, ikinci halda isə onun azalması və ya tamamilə olmaması aşkar olunacaqdır.

• QBV-nin kompensasiya olunmuş (eutireoz fonunda) və dekom-pensasiya olunmuş (tireotoksikoz zamanı) funksional avtonomiyasının diaqnostikası. Bu göstərişə görə müayinə çox zaman düyünlü və çoxdüyünlü ur zamanı aparılır.

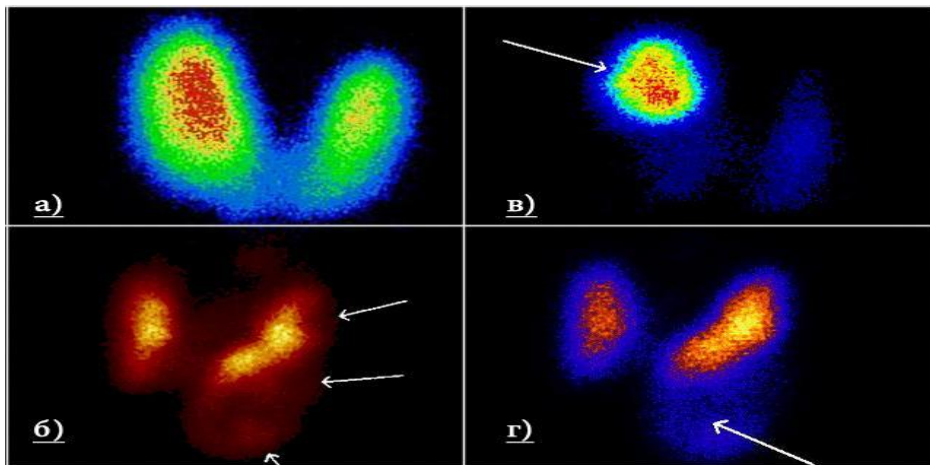
Cədvəl 4.3.3

**QBV-nin anatomik dəyişikliklərinin
qiymətləndirilməsi zamanı sintiqrafiyanın bəzi imkanları**

Simptomlar	Sintiqramda mümkün əlamətlər
Boyunda düyünlər və şişlər	“Soyuq” düyünlər (tireoiditlər, kistalar, xərçəng, involyusiya, fibroz) “Qaynar” düyün (düyünlü toksiki ur) Diffuz, diffuz-ocaqqlı, ocaqlı hiperplaziya (diffuz ur, tireoiditlər) Əməliyyatdan sonrakı dəyişikliklər (qeyri-adi forma, güdülün kompensator hiperplaziyası, xəstəliyin residivi) Tireoid xarici törəmələr
Tireoid toxumasının ektopiyası	Qida borusu üzrə, daha az hallarda bədənin digər yerlərində ektopiya ocaqları
QBV xərçənginin funksiya göstərən metastazları	Radiofarmpreparatın sümüklərdə, ağ ciyərlərdə, limfatik düyünlərdə və digər anatomik törəmələrdə yığılma ocaqları. Radiofarmpreparatın qaraciyərdə diffuz yığılma sahələri.
Hipotireoz	Radiofarmpreparatın az yığılma zonaları (tireoiditlər, xərçəng, involyusiya, fibroz) Radiofarmpreparatın yığılmasının ümumi azalması (tireoiditlər, medikamentoz və ya qida “blokadası”, tireoid preparatlarla hormon terapiyası)
Hipertireoz	Radiofarmpreparatın yüksək yığılma zonaları (autoimmun tireoidit, diffuz avtonomiya)

	Radiofarmpreparatın az yığılma zonaları (kəskin və yarımkəskin tireoiditlər) “Qaynar” düyünlər (çoxdüyünlü və ya düyünlü toksiki ur, tireotoksiki adenoma) Radiofarmpreparatın yığılmasının ümumi artması (diffuz toksiki ur)
--	---

QBV-nin funksional avtonomiyasının diaqnostikası zamanı düyünlü törəmələrin bir neçə sintiqrafik xüsusiyyətlərini seçirlər. “Qaynar” və ya avtonom funksiya göstərən, düyün o hallarda diaqnozlaşdırılır ki, QBV-nin USM-də düyün kimi müəyyən edilən sahəsi normal sahəyə nəzərən daha çox izotop toplayır (şəkil. 4.3.4).



Şəkil 4.3.4. QBV-nin sintiqrafiyası

a) Qalxanabənzər vəzin sağ payının hiperplaziyası; b) QV “soyuq” düyünləri; c) “isti düyün”; d) Qalxanabənzər vəzin sol payının aşağı hissəsinin “soyuq” düyünü.

Düyünü əhatə edən toxumada izotopun yığılması ya azalmış, ya da tamamilə zəif ola bilər; bu zaman yalnız hiperfunksiya göstərən düyün görüntülənir. “İsti” düyünlərin topladığı izotopun səviyyəsi əhatə olunduğu toxumalardakı kimidir. “Soyuq” düyünlər sintiqramda izotopun yığılma defektləri kimi müəyyən olunurlar. QBV-nin sintiqrafiyası

düynlü törəmələrin morfoloqiyası haqqında nəticə çıxarmağa imkan vermir, bu mənada nazik iynəli biopsiya daha qiymətlidir. “Soyuq” düyünlər təxminən 5% hallarda bədxassəli olurlar. “Qaynar” düyünlər isə kazuistik nadir hallarda bədxassəlidirlər.

QBV-nin sintiqrafiyasında ^{99m}Tc ilə bərabər iki yod izotopu da – ^{131}I və ^{123}I istifadə olunur. Nisbətən böyük şüalanma yüklənməsi və yarımparçalanma dövrünün kifayət qədər böyük olması səbəbindən ^{131}I –dən istifadə olunması şəraitlə məhdudlaşır. Yəni onun tutulması göstəriciləri və QBV-dən eliminasiyası əsasında bu izotopun müalicəvi aktivliyi hesablanır (toksik urun və QBV-nin xərçənginin ^{131}I terapiyası). Bundan başqa, ^{131}I QBV-nin yüksək fərqləndirilmiş xərçənginin metastazlarını vizuallaşdırmaq üçün istifadə edilə bilər. Bu məqsədlə, ^{123}I -dən istifadə olunması daha əlverişlidir, çünki sintiqrafiyanı izotop yeridildikdən bir qədər sonra aparmaq mümkündür.

^{99m}Tc -dən fərqli olaraq, yod izotopları üzvləşməyə məruz qalırlar, onlar yodun üzvləşməsi qüsurları səbəbindən anadangəlmə hipotireozun etioloji diaqnostikası üçün əvəzilməzdirlər. Bundan başqa, yod izotopları QBV-nin ektopiyaya məruz qalmış toxumasının vizuallaşdırılması üçün tətbiq oluna bilər.

Sintiqrafiyanın keçirilməsinə əks göstərişlər:

- Yodun izotoplarından istifadə edərkən – hamiləlik.

Suppression sintiqrafiya keçirilərkən:

- hamiləlik;
- ürəyin işemik xəstəliyi;
- miokard infarktı;
- kəskin miokardit;
- ürək çatmamazlığı;
- ağır formalı aritmiyalar;
- böyrəküstü vəzilərin çatışmazlığı.

Ana südü ilə qidalandırma periodunda prosedurun keçirilməsinə yalnız bir şərtlə icazə verilir ki, sintiqrafiyadan 1 sutka sonra südlə qidalandırma dayandırılsın.

Texnesiumun və yodun izotopları adətən yaxşı qəbul olunur. Sintiqrafiya keçirildikdən sonra *yanaşı effektlər* yodun individual olaraq dözümsüzlüyü ilə əlaqədar ola bilər (temperaturun artması, zəiflik, halsızlıq, səpgi).

Xəstənin hazırlanması. Supressorlu sintiqrafiyanın keçirilməsi zamanı prosedurdan əvvəl tiroksin preparatları qəbul etmək vacibdir.

Aşağıdakı dərman vasitələri tədqiqatın nəticələrinə təsir edə bilər:

- sintiqrafiyadan 1 ay əvvəl – antitireoid, hormonal preparatlar, yod və brom tərkibli preparatlar;

- 1 həftə əvvəl – antiaritmik preparatlar;

- 1-2 gün əvvəl – yodla zəngin qidaları qəbul etməməli;

- əvvəlki rentgenokonstrast müayinə ilə sintiqrafiya arasında vaxt intervalı bir aydan az olmamalıdır.

Prosedurun icrası. Müayinə keçirilməzdən əvvəl vena daxilinə rentgenokonstrast maddənin inyeksiyasını etmək vacibdir. Dozalanma hər bir xəstəyə individual olaraq hesablanır. Bundan 20 dəqiqə sonra müayinə olunan arxası üstə, qolları bədən boyunca yerləşməklə, qamma-tomoqraf masasına yerləşdirilir. Sintiqramın alınması prosesində hərəkət etmək olmaz. Skan etmə 10-15 dəqiqəyə qədər davam edir. Prosedurdan sonra xəstə radiofarmpreparatın tez xaric olunması üçün çoxlu miqdarda mayedən istifadə olunması tövsiyə olunur.

Sağlam qalxanvari vəz şəkildə bərabər rənglənmiş, boyunun orta xəttindən hər iki tərəfə simmetrik yerləşən aydın 2 paya bölünmüşdür. Hər bir pay formasına görə iti bucağı başa yönəlmiş, düzbucaqlı üçbucağı xatırladır. Toxumalarda preparatın qeyri-bərabər paylanması “isti” və ya “soyuq” düyünlər əmələ gəlir.

“Soyuq”, funksiyası olmayan düyün, şəkildə ağ ləkə kimi təyin olunarsa, ətraf toxumalara nisbətən, radioizotop yodun və ya texnesiu-

mun daha aşağı konsentrasiyalarda toplanmasından xəbər verir. “isti”, hiperfunksiyalı düyün, şəkildə qara ləkə kimi vizualizasiya olunur, radiofarmpreparatının yüksək konsentrasiyada toplanmasına şahidlik edir. Əgər “isti” düyün ətrafında radioizotopun udulması azalmış olarsa, funksional avtonomiya diaqnozlaşdırılır. Vəzinin funksional avtonomiya diaqnozu üçün texnesiumla sintiqrafiya tətbiq olunur, xəstəyə daxil edilmiş bu maddənin ümumi dozəsindən, radioizotopun udulmuş payının səviyyəsini ölçməyə imkan verir. Bu xəstəliyin diaqnozunun təsdiq olunmasının daha perspektiv üsulu mövcuddur – supressorlu sintiqrafiya, hansı ki, xəstəyə, keçirilməzdən əvvəl vəzidə tireotrop hormonların sintezini zəiflədən tiroksin preparatları tətbiq edilir. Buna görə texnesiumun izotoplarının mənimsənilməsi əsasən yalnız orqanın avtonom fəaliyyət göstərən sahələrində baş verir.

Nazik iynəli aspirasion biopsiya

Biopsiya qalxanabənzər vəzinin xəstəliklərinin differensial diaqnostikası və optimal müalicə taktikasının seçilməsi üçündür.

Müasir zamanda nazikiynəli aspirasion biopsiya (NAB)- qalxanabənzər vəzinin xoşxassəli və bədxassəli zədələnməlinin differensial diaqnostikasında ən effektiv üsuldur. Üsulun dəqiqliyi bütünlüklə, mütəxəssislərin ixtisaslaşmasından, prosedurun yerinə yetirilməsindən və alınmış punktatların sitoloji müayinəsindən asılıdır. NAB və gəndə TSH səviyyəsinin təyini birlikdə qalxanabənzər vəzidə aşkarlanmış düyünlü törəmələri olan xəstələrdə, bədxassəli törəmənin səviyyəsinin qiymətləndirilməsi üçün 1-ci diaqnostik üsuldur.

Məqsəd:

- Qalxanabənzər vəzinin bütün müxtəlif düyünlərində sitoloji diaqnoz qoyulur.

- Tiroid və tireoiddən xaric differensial diaqnostika (qalxanabənzər vəzi ətrafı vəzilər, regionar limfa düyünləri).

- Düyünlərin kistoz boşluqlarından aspirasion mayenin çəkilməsi

Göstərişlər:

- Qalxanabənzər vəzinin bütün palpasiya olunan diametri 1 sm çox olan USM zamanı təsadüfən aşkar olunmuş düyünlər;

- Qalxanabənzər vəzin diametri 1 sm az, palpasiya olunan, USM zamanı təsadüfən aşkar olunan düyün əlamətləri, sübhəli ultrasəs əlamətləri olduqda;

- Düyünün aydın olmayan konturları olduqda;

- Mərkəzi hipervaskulyarizasiyalı törəmələr;

- Nöqtəvari hiperexogen törəmələr (mikrokalsinatlar).

Anamnestik və ya laborator göstəricilər qalxanabənzər vəzinin düyün əlamətləri olan xəstələrdə xərçəngin inkişaf labüddür.

Fizikal əlamətlər:

- Yüksək sıxlıqlı və ya 6-12 ay ərzində olması tez böyüyən (gözlənilmədən ölçünün böyüməsi, daha doğrusu, onun parenximasına qansızma və şübhəli əlamət sayılmır);

- Qonşu anatomik strukturlara fiksə olunmuş onunla əlaqədar olaraq, regional limfa düyünlərinin böyüməsi, səs büküşünün iflici ilə əlaqədar düyünün olması;

- Boyunun qonşu anatomik strukturlarına şişin invaziv böyüməsi simptomları (disfagiya, disfoniya);

Göstərilən əlamətlərdən hətta birinin mövcud olması bədxassəli şiş şübhəsinin 7 dəfə artmasını təsdiq edir. Xəstələrdə 2 və daha artıq əlamətin mövcudluğu qalxanabənzər vəzi xərçənginin praktiki olaraq 100%-ə çatdığını göstərir.

Anamnestik göstəricilər:

- Başın və boyunun şüalandırılması;

- İrsiyyətində qalxanabənzər vəzin xərçənginə meyillilik;

- Çoxsaylı endokrin neoplaziy sindromu ilə assosiasiya olunmuş xəstəliklərin varlığı (neyrofibromatoz, feoxromositoma, hiperparati-reoz və başqaları);

- MBT ailəvi adenomatoz popilozu və onun yarım tipləri (Qardner, Turkota sindromu);

- Karni kompleksi;

- Kouden xəstəliyi;

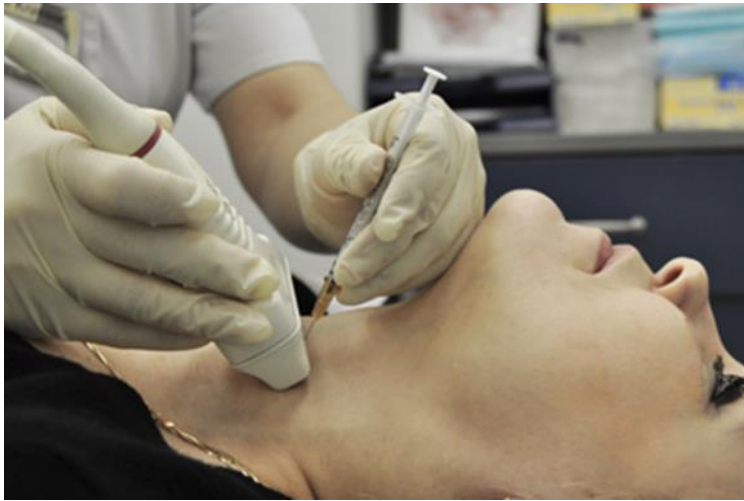
Laborator əlamətlər:

- Qanda kalsitoninin səviyyəsinin artması (qalxanabənzər vəzin medulyar xəçəngi üçün xarakterik əlamətlərdən biridir).

Əks göstəriş yoxdur, xüsusi hazırlıq tələb olunmur.

Üsulu və sonrakı qulluq:

Nazikiynəli punksiyalı biopsiya ambulator şəraitdə aparılır. Xəstə horizontal vəziyyətdə çiyinlərinin altına yastıq yerləşdirilməklə boyun əzələlərinin boşalması təmin edilir (şəkil .4.3.5).



Şəkil 4.3.5. USM nəzarəti altında qalxanabənzər vəzin punksiyalı biopsiyası

Düynü tərəmələr çox zaman heterogen struktura malik olur, ona görə də eyni düynünün müxtəlif sahələrindən müayinə üçün bir neçə aspirasiya tələb oluna bilər. Bütün tərəmələrin 1/3 hissəsi kistoz

komponentə malikdir, bu kistalı sahələrin işemik nekrozu nəticəsində əmələ gəlir. Ultrasəs nəzarətinin əsasında kistalı sahələrin nişangahlı punksiyasını yerinə yetirərək, daha adekvat hüceyrəli material almaq mümkündür.

Nazikiynəli punksiyalı biopsiyadan alınmış material əşya şüşəsinə yerləşdirilir.

Punktat sitoloji müayinə üçün lazım olan hallarda punksiya təkrarlanır.

İnterpretasiya: punktatların sitoloji müayinəsinin əsasında sitoloji diaqnoz formalaşdırılır:

- Düyünlü kolloidli zob;
- Qalxanabənzər vəzinin xərçəngi: papillyar, follikulyar (o cümlədən B-hüceyrələrindən), medullyar, anoplastik;
- Follikulyar neoplaziya (şiş, törəmə): maliqnezasiyaya münasibətində şübhəli, B- hüceyrəli, təyin olunmamış;
- Tireoidit: kəskin irinli, yarımkəskin (De Kerven), xroniki auto-immun;
- Qalxanabənzər vəzin limfoması.
- Geyri- tireoidli şişlərin metastazları sitoloji.

Qeyri mümkün olduqda punktatin geyri-informativliyi barəsində nəticəyə gəlirlər, bu zaman nazik iynəli biopsiyanı təkrarlamaq tövsiyə olunur.

Əməliyyat xarakteristikası:

NAB həssaslığı 65-98% təşkil edir, spesifikliyi – 75-100%, müsbət proqnostik qiymətləndirilməsi - 50-96%-dir. Qalxanabənzər vəzinin xərçənginə münasibətdə yalançı müsbət və yalançı mənfi nəticələrin orta sayı – 5% az təşkil edir.

NAB-ın hər hansı xüsusi ağırlaşması yoxdur. Punksiya yerində dərialtı hematomanın, düyün nahiyəsində və lokal qansızmanın inkişafı, bir neçə müddət ağır hissənin qalması mümkündür. Nadir hallarda kistoz törəmənin aspirasiyası kəskin iltihabi proseslə ağırlaşır.

QBV xəstəliklərinin diaqnostikasında əlavə müayinə üsullarından MRT və KT tətbiq olunur. Nisbətən nadir hallarda rast gəlinən, divararası orqanlara keçən, döş qəfəsi arxası iri urun olması bu üsulların tətbiqinə olan göstərişdir. Çünki, bu halda boyun üzvlərinin (traxeya, qida borusu) və döş qəfəsi arxası boşluğun qida borusunun bariumlə kontrastlaşdırılması ilə rentgenoqrafiyası daha az informativliyə malikdir [1].

ƏDƏBİYYAT

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебник. М.: Литтерра, 2015- 416 с.

V FƏSİL

QALXANABƏNZƏR VƏZİ XƏSTƏLİKLƏRİNİN TƏSNİFATI

Bu təsnifatda QBV-nin funksiyası nəzərə alınır (hipertireoz, hipotireoz, eutireoz) (cədvəl 5.1).

Tireotoksikoz termini altında orqanizmdə tireoid hormonların artıqlığı ilə bürüzə verən kliniki sindrom başa düşülür. Bu zaman patogenetik olaraq o, üç varianta bölünür:

Cədvəl 5.1.

Qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin funksional (sindromal) təsnifatı

Tireotoksikoz sindromu I. QBV hormonlarının artan sintezi ilə şərtlənən tireotoksikoz: - Qreyvs xəstəliyi - Çoxdüynlü toksiki ur II. QBV-dən kənar tireoid hormonlarının sintezi ilə şərtlənən tireotoksikoz (xoriopitelioma, struma ovari) III. QBV hormonlarının sintezinin artması ilə əlaqəli olmayan tireotoksikoz: - dərman mənşəli tireotoksikozu - destruktiv tireoiditlərin tireotoksiki fazası (yarımkəskin, doğuşdan sonrakı)
Hipotireoz sindromu I. Birincili hipotireoz II. Mərkəzi genezli (ikincili) hipotireoz
QBV-nin funksiyanın pozulmaması ilə keçən xəstəliklər I. Eutireoid ur: - tireoid hormonların sintezinin pozulması ilə şərtlənən ur - urogen maddələrlə şərtlənən ur II. Tireoid neoplaziya: - xoşxassəli şişlər - bədxassəli şişlər III. Tireoiditlər

- Hipertireoz – QBV-nin tireoid hormonlarının sintezinin artması (Qreyvs xəstəliyi, çoxdüynlü toksiki ur).

- Destruktiv (tireolitik) tireotoksikoz – tireoid follikulların tərkibinin (tireoid hormonların) qan axarlarına çıxmaqla destruksiyası ilə nəticələnən, QBV-nin daxili və xarici faktorlara tipik patoloji reaksiyasıdır. Bu variant zamanı QBV-nin hiperfunksiyası iştirak etmir. Destruktiv tireotoksikozla keçən xəstəliklər (məsələn, yarımkəskin və doğuşdan sonrakı tireoiditlər), QBV-nin hiperfunksiyası ilə şərtlənənlərə (Qreyvs xəstəliyi) nəzərən daha tez-tez olduqca az ifadələnmiş tireotoksikozla müşayiət olunurlar. Bundan başqa, onların proqnozu, adətən, daha yaxşıdır.

- Dərman mənşəli tireotoksikoz. Tireoid hormon preparatlarının artıq dozada qəbul olunması ilə əmələ gəlir.

QBV hipofizdən asılı vəzilərə aid edilir və onların çatışmazlığı birincili və ikincili olur. **Birincili hipotireoz** dedikdə, orqanizmdə, QBV-nin öz patologiyası ilə şərtlənən, tireoid hormonların çatışmazlığı nəzərdə tutulur. **İkincili hipotireoz** – TSH-ın QBV-yə trofiki və sekretor effektlərinin azalmazı (olmaması) ilə şərtlənən tireoid hormonların çatışmazlığıdır (hipotalamo-hipofizar hipotireoz).

Ur dedikdə QBV-nin həcmnin şərti normadan (qadınlarda 18 ml, kişilərdə 25 ml) yüksək olması başa düşülür. Makroskopik xarakteristikasına görə o diffuz (QBV bütövlükdə böyümüşdür), düyünlü, çoxdüyünlü (iki və daha çox düyünlü törəmə) və qarışıq (QBV-nin ümumi böyüməsi ilə bir və ya bir neçə düyünlü törəmənin müştərək olması) kimi fərqləndirilir. QBV-nin funksional vəziyyətinə görə ur eutireoid, toksiki və QBV-nin funksiyasının zəifləməsi ilə gedən olur.

QBV xəstəliklərinin funksional vəziyyətə görə təsnifatında bir sıra çatışmazlıqlar vardır (*cədvəl 5.2*). Onlardan əsası budur ki, xəstəliklərin çoxunda QBV-nin funksiyası sabit deyildir. Bu hal, QBV-nin

destruktiv tireotoksikozla keçən bütün xəstəliklərinə aid edilir. Bu və ya digər müddətli xroniki autoimmun tireoidit zamanı eutireoid faza subkliniki və sonra aşkar hipotireozla nəticələnə bilər. Yod defisitli bölgələrdə, çoxdüynlü ur zamanı tireositlərin funksional avtonomiyası artdıqca eutireoz tədricən tireotoksikozla əvəz olunur. Məhz buna görə, QBV xəstəliklərinin təsnifatının onların etiologiyasından asılı olaraq verilməsi daha düzgündür (*cədvəl 5.2*).

Cədvəl 5.2.

Qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin etioloji təsnifatı

<p>I. Autoimmun tireopatiyalar Qreyvs xəstəliyi İzolə olunmuş tireopatiya: - ekstrapireoidli təzahürlərlə (endokrin orbitopatiya) Autoimmun tireoidit: - xroniki - tranzitor - ağrısız (“susqun”) - doğuşdan sonrakı - sitokinlə induksiya olunmuş</p>
<p>II. Kolloidli müxtəlif dərəcədə proliferasiyaedici Diffuz eutireoid ur Düynlü və çoxdüynlü eutireoid ur: - funksional avtonomiyasız - funksional avtonomiyalı</p>
<p>III. İnfeksiyalı tireopatiyalar Yarımkəskin tireoidit Kəskin irinli tireoidit Spesifik tireoiditlər</p>
<p>IV. Şişlər Xoşxassəli Bədxassəli</p>
<p>V. Anadangəlmə (irsi) tireopatiyalar</p>
<p>VI. Digər orqan və sistemlərin patologiyası zamanı qalxanabənzər vəzinin xəstəlikləri</p>

Birinci qrupa QBV-nin autoimmun xəstəliklərinin geniş spektri aid edilir. Özünün ümumi populyasiya üzrə yayılmasına görə onlar digər autoimmun patologiyalar sırasında birinci yeri tuturlar. QBV-nin daha tez-tez xoşxassəli hiperplastik proseslərinə rast gəlinir ki, onlara kolloid proliferativ urun müxtəlif formaları aid edilir. Daha tez-tez urun formalaşmasına müxtəlif urogen faktorlar səbəb olur ki, onlardan daha çox rast gələn yodun orqanizmə və QBV-yə daxil olmasının çatışmazlığıdır. Ümumilikdə tireoid patologiyasının unikal xüsusiyyətini qeyd etmək lazımdır: QBV xəstəliklərinin çoxunun spektri, yayılması və proqnozu daha çox xəstənin yaşayış bölgəsində yodun sərf edilmə səviyyəsindən (kifayət olmayan, normal, artıq) asılıdır [1].

Ümumilikdə bütün endokrin vəzilərin infeksiyalı xəstəlikləri kimi infeksiyalı tireopatiyalara nisbətən az rast gəlinir. Bunlardan, etiologiyası sona qədər araşdırılmamış, yarımkəskin tireoidit istisna olunur. Şişlər və anadangəlmə (irsi) xəstəliklər QBV xəstəliklərinin ayrıca kateqoriyasını təşkil edir. Şişlər morfoloqiyası və proqnozuna görə xeyli fərqlənirlər, anadangəlmə xəstəliklərin bəziləri üçün isə inkişafının bilavasitə səbəbləri artıq məlumdur.

ƏDƏBİYYAT

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебник. М.:Литтерра, 2015- 416 с. (с.87-90).

VI FƏSİL

HİPOTİREOZ SİNDROMU

Ur olmadan anadangəlmə hipotireoz (E03.1)

Dərmanların və digər ekzogen maddələrin əmələ gətirdiyi hipotireoz (E03.2)

Postinfeksion hipotireoz (E03.3)

Qalxanabənzər vəzin atrofiyası (qazanılmış) (E03.4)

Miksedematoz koma (E03.5)

Digər dəqiqləşdirilmiş hipotireozlar (E03.8)

Dəqiqləşdirilməmiş hipotireozlar (E03.9)

Tibbi prosedurlardan sonra əmələ gəlmiş hipotireoz (E89.0)

Autoimmuntireoidit (E06.3)

Hipotireoz – orqanizmdə tireoid hormonların çatışmazlığıdır. Patogenezinə görə hipotireoz birincili (QBV-nin özünün patologiyası səbəbindən) və ikincili (TSH-ın defisiti səbəbindən) ola bilər (cədvəl 6.1). Belə ki, hipotireoz 99% hallarda birincili qazanılmış olur. Hipotireozun yayılması ümumi populyasiyada – təqribən 2% olsa da, ayrı-ayrı yaş qruplarında (ahıl yaşlı qadınlar) 6-8%-ə çata bilər.

Cədvəl 6.1

Hipotireozun etiologiyası

Hipotireoz	Əsas xəstəliklər
Birincili (qalxanabənzər vəzinin xəstəlikləri)	Autoimmun tireoidit Qalxanabənzər vəzinin cərrahi yolla aradan qaldırılması Radioaktiv ¹³¹ I ilə terapiya Ağır yod çatışmazlığı Qalxanabənzər vəzin inkişafında anomaliyalar (disgeneziya və ektopiyalar)

İkincili (hipotalamo- hipofizarpato- logiya)	Hipofizar çatışmazlıq (Şiyen-Simmonds sindromu) Hipotalamo-hipofizar nahiyənin iri şişləri Hipofizin şüalandırılması TSH-ın təcrid edilmiş defisiti
---	--

Qalxanabənzər vəzin funksiyasının çatışmazlığı yaş artdıqca rast gəlməsi artır və kişilərə nisbətən, qadınlarda daha çox rast gəlir [1]. Vikhemın tədqiqatının nəticələrinə görə, Böyük Britaniyada birincili hipotireozun qadınlar arasında rast gəlməsi 7,5% və kişilər arasında 2,8% təşkil etmişdir [2].

6.1. BİRİNCİLİ HİPOTİREOZ

Xroniki autoimmun tireoidit

Autoimmun tireoidit (AİT) qalxanabənzər vəzinin autoimmun xəstəliyi olub, hipotireozun baş verməsinin daha tez-tez rast gəlinən səbəbidir. Bu klassik bir autoimmun xəstəlikdir. Bu qrupun bir çox xəstəlikləri kimi, AİT də multifaktorlu xəstəlikdir və bu zaman müəyyən iris meyllilik ətraf mühütün müəyyən faktorlarının təsiri altında baş verir. Ağ irqin nümayəndələrində AİT-in HLA DR3 qaplotipi ilə assosiasiyası zəifdir. AİT-li xəstələrin qohumlarında 50% hallarda dövr edən antitireoid anticisimlər aşkar olunur. AİT çox vaxt digər autoimmun xəstəliklərlə, o cümlədən də endokrin xəstəliklər müştərək baş verir. Sonuncu birləşmə autoimmun poliqlandulyar sindrom 2-ci tip kimi qeyd olunur. Çox vaxt AİT və şəkərli diabet tip 1, az hallarda isə AİT və birincili hipokortisizm (Şmidt sindromu) birlikdə rast gələ bilər.

Bir çox hallarda, xroniki AİT zamanı hipotireozun patogenezi dedikdə qalxanabənzər vəzinin funksiya daşıyan toxumasının onun immun iltihabı prosesi zamanı təcridən parçalanması başa düşülür. AİT-in atrofik variantının inkişafında TSH reseptoruna qarşı təcrid

edən anticisimlərə müəyyən əhəmiyyət verilir. AİT-in klassik hipertrofik variantı (Haşimoto tireoiditi) zamanı QBV-də histoloji olaraq limfoid follikulların formalaşması ilə iri limfoidin filtrasiya, tiroidlərin oksifiltrans formasıya aşkar olunur. Atrofik variant zamanı fibroz dəyişiklikləri üstünlük təşkil edir.

Eutireoz zamanı autoimmun tireoiditin heç bir kliniki təzahürü olmur. Bu halda o, QV-nin böyüməsi səbəbindən müayinə zamanı aşkar oluna bilər. AİT zamanı nəzərəçarpan ur olduqca nadir hallarda formalaşır; kompressiya sindromu ilə müşahidə olunan Haşimoto uru halları kazuistikdir.

Xüsusi qeyd etmək lazımdır ki, risk faktori AİT olan orqanizm üçün hipotireoz xoşagəlməz nəticə verə bilər. Bura həmçinin bir sıra hallarda AİT olan qadınlarda hamiləlik zamanı QV-nin funksiyasının tranzitor zəifləməsini də aid etmək olar. Çox az hallarda AİT tranzitor tireotoksiki faza ilə başlaya bilər ki, ədəbiyyatda bu tez-tez haşitoksikoz kimi qeyd olunur. Haşitoksikozun patogenezinə iki mexanizm əhəmiyyət daşıyır: tireotoksikoz destruktiv xarakter (tireolitik) daşıya bilər, “susqun” və doğuşdan sonrakı tireoidit zamanı olduğu kimi, ya da TSH reseptoruna qarşı anticisimlərin tranzitor sintezinin stimullaşdırılması hesabına həqiqi hipertireoz inkişaf edir. Bir qayda olaraq, haşitoksikoz subkliniki tireotoksikoz çərçivəsindən çıxmır (normal T_4 və T_3 zamanı TSH səviyyəsinin təcrid olunmuş azalması), azsaylı simptomlara malik olur və beləliklə də, çox vaxt təsadüfən aşkar edilir. Bu halda haşitoksikozun digər xəstəliklərlə, ilk növbədə Qreyvs-Bazedov xəstəliyi ilə, differensial diaqnostikası müəyyən çətinliklər yarada bilər.

QV-yə qarşı anticisimlər autoimmun tireoiditin laborator markerləridir. Birincisi, klassik antitireoid anticisimlər (TPO-AT və TQ-AT) QV-nin ixtiyarı autoimmun patologiyasının qeyri-spesifik markerləridir (*cədvəl 6.1.1*).

**Müxtəlif xəstəliklər zamanı QV-yə qarşı
anticisimlərin aşkar olunmasının yayılması**

Qruplar	rTSH-AT (%)	TQ-AT (%)	TPO-AT (%)
Ümumi populyasiyada	0	5 – 20	8 – 27
Qreyvs xəstəliyi	80 – 95	50 – 70	50 – 80
AİT	10 – 20	80 – 90	90 – 100
Xəstənin qohumları	0	40 – 50	40 – 50
Şəkərli diabet I tip	0	40	40
Hamilələr	0	14	14

İkincisi, kliniki əhəmiyyətli AİT heç də QV-yə qarşı anticisim daşıyıcılarının hamısında inkişaf etmiş olmur.

Hipotireoz yaşdan asılı olaraq 1% kişilərdə və 3-6% qadınlarda aşkar edildiyi zaman, QV-yə qarşı anticisim daşıyıcılığı kişilərdə 7-9%, qadınlarda isə 17-26% həddində olur.

Bir daha qeyd edək ki, AİT-in patoloji və kliniki əhəmiyyəti, praktiki olaraq, onun birincili hipotireozun risk faktoru olması ilə tamamilə bitir. Məhz bununla əlaqədar olaraq, xarici ədəbiyyatda AİT-ə sərbəst kliniki problem kimi praktiki olaraq baxılmır və AİT zamanı eutireoz fazasında aktiv müalicə və nəinsə təyin olunması müzakirə olunmur. Kliniki ədəbiyyatda AİT-in yalnız daha mühüm nəticəsi – hipotireoz müfəssəl surətdə müzakirə olunur. AİT-in diaqnostikasına Amerika Tireoid assosiasiyasının “Qalxanabənzər vəzin funksiyasının pozulmasının aşkar edilməsi üzrə tövsiyələri”ndə belə ayrıca olaraq baxılmır [3]. Baxmayaraq ki, hipotireozun skriningi probleminə onlarda ətraflı olaraq baxılır. Analoji olaraq, eutireoz fazasında AİT-in diaqnostikası və müalicəsi Amerika Kliniki Endokrinoloqlar Assosiasiyasının,

Böyük Britaniya Kral Həkimlər Kollecinin (RCP) və Amerika həkimlər kollecinin (ACP) tövsiyələrində müzakirə olunmur [4].

Yatrogen hipotireoz

Yatrogen hipotireoza səbəb çox vaxt qalxanabənzər vəzidəki cərrahi əməliyyat səbəb olur. Qreyvs xəstəliyi səbəbindən qalxanabənzər vəzində rezeksiya aparılan xəstələrin 40%-də hipotireoz inkişaf edir. Bu sahə üzrə mütəxəssislərin çoxunun fikrincə, hipotireoz bu halda ağırlaşma deyil müalicənin məqsədidir. Qreyvs xəstəliyi səbəbindən qalxanabənzər vəzinin subtotal rezeksiyalarının aparılması tezliyinin artması əməliyyatdan sonrakı hipotireozun yayılmasının artmasına gətirəcəkdir. Qreyvs xəstəliyi səbəbindən QV-nin rezeksiyasından sonra hipotireoz daha çox hallarda əməliyyatdan sonrakı birinci il ərzində rast gəlinir. Yadda saxlamaq lazımdır ki, əgər hipotireoz əməliyyatdan sonrakı yaxın müddət ərzində inkişaf edirsə, onda bir sıra hallarda o, tranzitor olur. Hipotireoz çoxdüyünlü ur səbəbindən aparılmış əməliyyatdan sonra az-az hallarda (15%) inkişaf edir. Hipotireozun inkişaf etməsi ehtimalı əməliyyatın məqsədi və həcmi ilə müəyyən olunur [5]. Çoxdüyünlü ur səbəbindən son həddə qədər subtotal rezeksiya əməliyyatının həcmnin genişləndirilməsinin tərəfdarları getdikcə artır. Digər tərəfdən, çoxdüyünlü eutireoid ur səbəbindən əməliyyat aparılması halları azalıb, çünki ildən ilə bu xəstəliyin radioaktiv¹³¹I ilə müalicəsinin üstünlüyü haqqında olan məlumatlar artır.

Bir çox ölkələrdə radioaktiv yod-131 ilə terapiya hipotireoza daha çox səbəb olması aşkar edilir. ¹³¹I ilə müalicənin nəticəsində hipotireozun inkişaf etməsi ehtimalı bir çox faktorlarla müəyyən edilir ki, onlardan daha mühüm olanı izotopun udulmuş dozasıdır. Əgər Qreyvs xəstəliyinin müalicəsində istifadə olunursa onda əməliyyat müalicəsində olduğu kimi, bir çox müəlliflərin fikrincə hipotireoz müalicənin məqsədi sayılır. Kifayət qədər aktivlikli¹³¹I-in daxil edilməsi zamanı daha çox hallarda hipotireoz müalicədən sonrakı birinci il ərzində və bu müddətdə daha tez-tez ilk bir neçə ay ərzində inkişaf edir. Aşağı dozada

^{131}I daxil edilməsi zamanı hipotireoz daha az hallarda inkişaf edir, lakin bu zaman residivin baş verməsi ya da tireotoksikozun saxlanması riski olduqca artır. Bu da öz növbəsində müalicə kursunun təkrar aparılmasını tələb edir və onun müddətini və dəyərini əhəmiyyətli dərəcədə artırır [6,7]. Yadda saxlamaq lazımdır ki, ^{131}I aldıqdan sonrakı erkən müddətdə başlamış hipotireoz çox vaxt tranzitor olur [8,9]. ^{131}I terapiyasından sonrakı ilk 6 ay ərzində inkişaf etmiş, TSH səviyyəsi 45 mME/l-dən yüksək olan, hipotireoz həmişə dayanıqlı olaraq qalmışdır.

Düynlü toksiki urun ^{131}I ilə müalicəsi zamanı terapeutik aktivlik, Qreyvs xəstəliyində olduğu kimi, bütün QV-nin həcminə görə deyil, “qaynar” düynünün həcminə əsasən hesablanır və bu zaman hipotireozun inkişaf etməsi riski müqayisə olunmaz dərəcədə aşağı olur və təqribən 6-13% təşkil edir [10,11]. Çox düynlü ur zamanı ^{131}I -in terapeutik aktivliyini çox vaxt QBV-nin bütün həcminə nəzərən hesablamaq lazım gəlir, çünki bütün düynülərin ayrılıqda dəqiq həcmi tapmaq çətinlik yaradır. Buna baxmayaraq, bu halda hipotireozun inkişaf etməsi riskinin aşağı olması gözlənilir, çünki ^{131}I daha çox QBV-nin digər nahiyyələri tərəfindən tutulacaqdır.

Hipotireoz bədxassəli şişlər səbəbindən boyun nahiyyəsinin xarici şüalandırılmasından sonra da inkişaf edə bilər. Bir çox hallarda (25-50%) söhbət limfoqranulomatozdan və Qeyri-Hockin limfomalarından gedir. Bəd xassəli şişlər səbəbindən (məsələn, qırtlaq xərçəngi) boyun nahiyyəsinin şüalandırılmasından 3 il sonra başlamış hipotireoz bütün xəstələrin 15%-də inkişaf edir. Kəskin leykozlar və ya aplastik anemiya zamanı sümük iliği köçürülməzdən əvvəl, bütün bədən şüalandırılması aparıldıqdan sonra subkliniki hipotireoz təxminən 25% hallarda inkişaf edir ki, bu halların yarısında da o tranzitor olur [12].

Yod çatışmazlığı

Yod çatışmazlıqlı hipotireoz yalnız son dərəcə ağır (yod sərfiyyatı sutkada 25 mkq-dan az) [13], uzunmüddət yod çatışmazlığı şəraitində yaşadığında inkişaf edə bilər. Belə ərazilərdə TSH səviyyəsinin artması

və T₄ səviyyəsinin azalması ilə müşayiət oluna bilən urun rast gəlmə tezliyi olduqca yüksəkdir. Yod çatışmazlığının belə çox ifadələnməsi inkişafda ağır pozulmalara, hətta kretinizmə qədər gətirib çıxara bilər. Hazırda söylənən fikirlərə zidd olaraq, yumşaq və mülayim yod çatışmazlığı tireoid hormonlarının sintezinin anadangəlmə qüsuru olan şəxslər istisna olmaqla (*cədvəl 6.1.2*) hipotireozun inkişafına gətirə bilməz.

Cədvəl 6.1.2

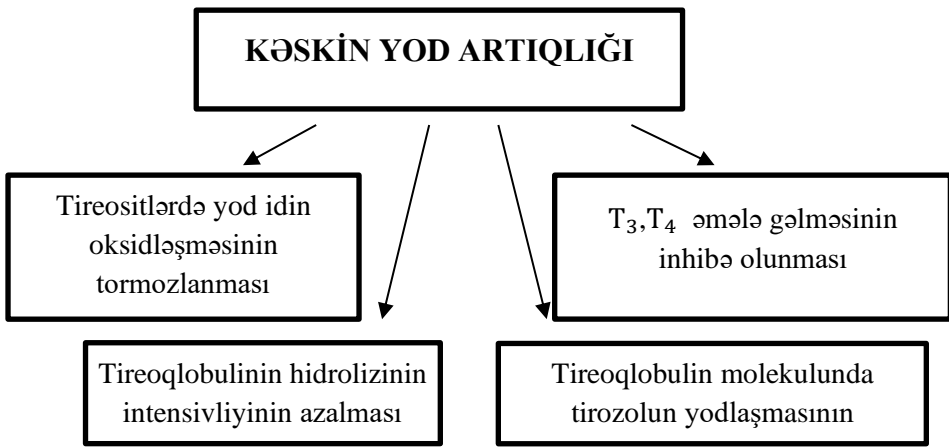
**Müxtəlif yod təchizatı zamanı yod çatışmazlığı
xəstəliklərinin əsas spektri [14]**

Yod çatışmazlığı	Yoduriyanın medianı	Xəstəliklərin spektri
Ağır	< 25 mkq/l	Sinir sisteminin inkişafının qüsurları Reproduktiv pozulmalar Yüksək uşaq ölümü Ur Hipotireoz Tireotoksikoz
Orta	25 – 60 mkq/l	Orta və yuxarı yaş qrupunda tireotoksikoz
Yüngül	60 – 120 mkq/l	Yuxarı yaş qrupunda tireotoksikoz
Optimal yod təchizatı	120-220 mkq/l	

Yüngül yod çatışmazlığı şəraitində yod çatışmazlığı xəstəliklərinin (YÇX) patogenezi xeyli çətinidir. Müxtəlif yod təchizatlı əhalidə tireoid patologiyasının epidemiologiyasını və strukturunu öyrənən ekspertlərin çoxunun fikri və tədqiqatların məlumatlarına görə yüngül yod çatışmazlığı regionlarının əsas problemi yuxarı yaş qruplarında QV-nin funksional avtonomiyasının formalaşması hesabına tireotoksikozun yüksək yayılmışdır. Bu da daha çox hallarda çoxdüynlü toksiki urla manifestlənir [14].

Yod artıqlığı

Yod az toksiki bir maddədir. ÜST-nin tövsiyələrinə görə yodun gündəlik tələbatı 150-200 mkq təşkil edir. Yodun tam təhlükəsiz gündəlik dozası 1000 mkq-a (1 mq) qədərdir. Yodun daha yüksək dozaları farmakoloji sayılır. Bir qayda olaraq, bu miqdarda yodu adam ancaq dərman preparatları ilə qəbul edə bilər (sxem 6.1.1). Sağlam QV gündəlik dəyişən və xeyli dərəcədə variasiya edən yod qəbuluna adaptasiya ola bilər.



Sxem 6.1.1. Kəskin yod artıqlığının patogenezi

Uzun və ya qısa müddət ərzində böyük dozada, onlarla milliqramla ölçülən, yod daxil olması zamanı yodun üzvləşməsi səviyyəsində tireoid hormonların sintezinin blokadası baş verir. Bu Volf-Çaykov fenomenini kimi tanınır. Bu fenomenin fizioloji mənası tireoid hormonların artıq sintezinin qarşısının alınmasıdır. 10-14 gündən sonra QV-nin blokadası qurtarır (Volf-Çaykov effektindən “qaçmaq”) və tireoid hormonların sintezi bərpa olunur. Bir sıra hallarda bu cür “qaçma” baş verməyə bilər ki, bu da hipotireozun inkişafına gətirir. Bu cür hipotireoz daha çox hallarda tranzitor olur (yodun daxil olması dayandırıldıqdan 2-3 həftə sonra keçir). Ümumiyyətlə bu nisbətən az-az baş verir. İlk

növbədə söhbət vaxtından qabaq yenidoğulmuşlardan gedir, çünki Volf-Çaykov fenomenindən “qaçma” fenomeni normal (vaxtında) doğuşa yalnız 4 həftə qalmış formalaşır. Bundan başqa, “qaçma”nın olmaması bir sıra xroniki xəstəliklər zamanı (kistozlu fibroz, böyük talassemiyalar, əsəb anoreksiyası, xroniki hemodializ və başqaları), bəzi hallarda QV-nin xəstəlikləri zamanı (AİT, anamnezdə orta kəskin tireoidit və başqaları) təsvir olunmuşdur [15].

Dərman preparatları

Bir çox preparatlar və kimyəvi maddələr QV-nin funksiyasını poza bilər. Tiamazol (metimazol) və propil tiourasilin tireoid hormonların sintezini inhibasiya etmə və medikamentoz hipotireoz törətmə xüsusiyyətindən toksiki urun müalicəsində istifadə olunur. Perxlorat və tiosianat yodun eritrositlərlə tutulmasının qarşısını almaq iqtidarındadır, lakin onların qəbulundan sonra hipotireoz nadir hallarda inkişaf edir. Perxlorat yodla induksiya olunmuş tireotiksikozun bəzi formalarında effektivdir. Litium preparatları tireoid hormonların sintezi və sərbəst edilməsinə nisbətən zəif azaldıcı təsir göstərir. Litium preparatları ilə uzun müddətli müalicə 50% hallarda urun formalaşması, subklinik hipotireozun (20%) və manifest hipotireozun (20%) inkişaf etməsi ilə müşayiət olunur [16]. Zobogen qrupa aid olan maddələrin çoxu QV-nin funksiyasını poza bilər. Daha çox hallarda söhbət hipotireozun inkişaf etməsindən deyil, urun kompensator formalaşmasından gedir [17]. Hal-hazırda da kifayət qədər aktiv müzakirə olunan ayrıca problem amiodaronla induksiya olunmuş tireopatiyalardır ki, onların bir variantı da hipotireozdur. Amiodaron həbində 75 mq (dərmanın çəkisinin 39%) yod vardır. Patogeneza görə söhbət həm yodla induksiya olunmuş hipotireozdan, həm də autoimmün tireopatiyaların inkişafının törənməsindən gedə bilər. Amiodaronla induksiya olunmuş hipotireoz daha tez-tez ilkin QV-yə qarşı anticisimlər müəyyən edilmiş qadınlarda inkişaf edir. Daha çox hallarda hipotireoz müalicəyə başladıqdan ilk bir il yarım ərzində başlamış olunur [18]. Amiodaronla induksiya

olunmuş hipotireoz yod çatışmazlığı olan regionlara (5%) nəzərən nisbətən yüksək yod istehlakı olan ərazilərdə (22%) daha çox yayılmışdır [19].

Birincili hipotireozun nadir səbəbləri

Hipotireozun nadir səbəblərini müzakirə edərkən, adətən, infiltrativ xəstəliklərdən danışılır. Məhz, bu xəstəliklər zamanı QV-nin funksiya daşıyan toxumasının böyük hissəsinin patoloji proseslə əvəzlənməsi baş verir. Bu xəstəliklərə sarkoidoz, sistinoz, amiloidoz, Ridel tireoiditi və o cümlədən sistemli skleroz çərçivəsində olanlar aid edilir (daha ətraflı Tireoiditlər fəslində baxılmışdır). QV-dəki infeksiyalı proseslərin nəticəsində (o cümlədən kəskin irinli və orta kəskin tireoidlər zamanı) hipotireozun inkişaf etməsi kifayət qədər nadir hallarda baş verir.

6.2. İKİNCİLİ HIPOTİREOZ

İkincili hipotireoz nadir xəstəlikdir; onun payına yaşlılarda bütün hipotireoz hallarının 1%-dən çox olmayan hissəsi düşür. Anadangəlmə ikincili hipotireoz hipofizin hipoplaziyası, Ratke cibinin şişləri (kraniofaringiomalar) və kistaları, TSH-ın biosintezi və sekresiyasının qüsurları (tiroliberin reseptoru geninin mutasiyası, TSH-ın β -subvahidləri, Pit-1 transkripsiyasının faktoru) zamanı inkişaf edir [20]. Böyüklərdə qazanılmış ikincili hipotireoza çox vaxt hipofizin makroadenoması, həmçinin hipotalamo-hipofizar nahiyənin əməliyyatları və şüalanması səbəb olur. Bu halda hipotireozun inkişafından əvvəl, adətən, qonadotropinlərin və böyümə hormonunun çatışmazlığı baş verir. Daha az hallarda ikincili hipotireoz hipofizin işemik ya da hemorragik nekrozu (Şiyen-Simmonds sindromu), hipotalamo-hipofizar nahiyənin infiltrativ xəstəlikləri və limfositir tireoidit zamanı inkişaf edir [21].

6.3. ANADANGƏLMƏ HIPOTİREOZ (E00)

Uşaqlarda daha çox rast gələn QV xəstəliklərindəndir, əsasında tireoid hormonlarının tam və ya qismən çatmamazlığı durur. Bu heterogen xəstəliklər qrupundan olub, hipotalamo-hipofizar sistemin və ya QV morfofunksional yetişməməsi, yaxud onların bətdaxili dövrdə zədələnməsi, vaxtında müalicə olunmadıqda orqanizmin orqan və sistemlərinin inkişafının ləngiməsinə səbəb olur [22].

Rastgəlmə tezliyi 4000 yenidogulmuşda 1 hadisə təşkil edir. Xəstəlik oğlanlara nisbətən, qızlarda 2-2,5 dəfə tez aşkar olunur.

Anadangəlmə hipotireozun daha yayılmış təsnifatı aşağıda verilib:

Birincili

- QV disgenezi: ageneziya (atireoz); hipogeneziya (hipoplaziya); distopiya.

- QV hormonogenezin pozulması: TSH görə reseptorların; yodidlərin daşınmasının; peroksidaza sisteminin; tireoglobulinin sintezinin və ya daşınmasının qüsuru; yod tirozinlərin deyodinazının pozulması.

İkincili

- Panhipopituitarizm

- TSH sintezinin izolə olunmuş çatışmazlığı.

Tireoid hormonlarına rezistentlik. Tranzitor hipotireoz

- Dərman hipotireozu (ana tərəfindən antitireoid vasitələrin qəbulu).

- Ananın anticisimləri ilə induksiyanmış, TSH reseptorlarını blokada edən hipotireoz

- Pre- və ya postnatal periodda yodun təsiri.

85-90% hallarda QV disgeneziyası ilə əlaqədar birincili hipotireoz əsas yer tutur. Təxminən 2/3 hallarda onun ektopik yerləşməsindən asılıdır (dilaltında, retrosternal, orta lokasiyada). Buna əsasən müxtəlif

ağırliq dərəcəli anadangəlmə yüngüldən ağır formalara qədər hipotireoz müşahidə oluna bilər. QV rudimentar toxuması uzun müddət tireoid hormonları sintez etmək qabiliyyətinə malikdir, onun funksional aktivliyi on yaşdan sonra əhəmiyyətli dərəcədə azalır. QV hipoplaziyası və yoxluğuna nadir hallarda rast gəlinir.

Cədvəl 6.3.1.

Tiroid hormonların effektlərinin və ya məhsuldarlığın defisitinə səbəb olan, anadangəlmə defektləri [23]

Pozğunluq	Xəstələnmə	İrsiyyəti	AH	Ur	Digərləri	Molekulyar qüsurları
TSH qarşı həssaslığın olmaması	Nadir halda	Autosom -recessiv	Hə	Yox	Radioaktiv yod mənim-sənilmir və TSH-a cavab olaraq TQ artır	TSH reseptorunun geni-ni inaktiv-ləşdirən mutasiyalar
Yodun daşınma-sının qüsurları	Nadir halda	Autosom -recessiv	Hə	Hə	Tüpürcək vəziləri və mədənin selikli qişası da yodu konsentra-siya etmir	Natrium-yod simporterinin geninin mutasiyaları
Yodun or-qanifika-siyasının qüsuru	1:40000 yenido-ğulmuş-lar	Autosom -recessiv	Hə	Hə	Perxloratla müsbət test	Tireositlərin peroksida-zagenin qüsu-ru, H ₂ O ₂ geneziyasının pozulması
Pendred sindromu	1:50000 yeni-doğul-muşlar	Autosom -recessiv	Vari- bellik	Hə	Lal-karlıq, perxloratla müsbət test	Pendrin geni-nin mutasiya-ları (yodun və xlorun simporteri)

TQ qüsurları	1: 40000 yeni-doğulmuşlar	Autosom-recessiv	Hə	Hə	TQ aşağı səviyyəsi, TSH-a cavab olaraq, TQ artmır	TQ geninin mutasiyaları, TQ sializasiyasının pozulması, nəticədə sialil-transferrazanın qüsuru.
Yod tirozin deyodinazanın qüsuru	Nadir	Autosom-recessiv	Hə	Hə	Radioaktiv yodun yüksək mənim-sənilməsi yodun sürətlə çıxarılması ilə. MYT və DYT yüksək səviyyəsi. DYT deyodlaşmanın pozulması.	Yodtirozin-deyodinazanın qüsuru güman edilir
Tireoid hormonlarına qarşı rezistentlik	1:100000 yeni-doğulmuşlar	Autosom-dominant və ya sporadik	Variabellik	Hə	Müxtəlif fenotiplər: ümumiləşdirilmiş, periferik və hipofizar rezistentlik.	90% hallarda tireoid nüvələrinin reseptorları β -subvahid genin qüsuru, qalan hallarda ko-faktorların reseptorlarının qüsuru mümkündür.

QV təxminən 2% disgenезiyası – xəstəliyin ailə formalarıdır. QV formalaşmasında və fərqləndirilməsində iştirak edən genlərdə mutasiyalar təsvir edilmişdir: TITF-1, TITF-2 (tireoid transkripsiya faktoru 1 və 2), FOXE-1, PAX-8. Eksperimentlərdə QV agenezi, ağ ciyər və

beynin ağır qüsurları mövcud olarsa, TTF-1 rolu göstərilmişdir. TTF-2, QV miqrasiyasında və sərt damaging bitişməində iştirak edir, həm də QV ekspresiyada tiroo qlobulini və TPO requlyasiya edir. Buna görə anadangəlmə hipotireozlu uşaqlarda digər anadangəlmə anomaliyaların tezliyi yüksəkdir (ürək qüsurları, ombanın çıxması, damağın yarığı).

5-10% yenidoğulmuşlarda buna səbəb dishormonogenezdır (sintezin genetik defektləri, sekresiyalar və ya tireoid hormonların periferik metabolizmi) (cə.d.6.3.1).

Tireoidli dishormonogenezin əksər variantları autosom-recessiv olaraq irsən keçir. Onlar üçün urun formalaşması xarakterikdir. QV böyüməsi doğulduqdan sonra təyin oluna bilər, daha tez-tez urun inkişafı gecikir.

İkincili anadangəlmə hipotireozla xəstələnmə yenidoğulmuşlarda 1:20000 - 50000 təşkil edir (bütün anadangəlmə hipotireozların 5%). Hipotalamik tireoliberinin izolə edilmiş qüsuru və ya hipofizar TSH çatışmazlığı nadir hallarda rast gəlir və onların tez-tez adenohipofizin digər hormonları ilə birləşməsi müşahidə olunur.

Baş beyinin və kəllənin inkişaf qüsurları (septooptik displaziya, görmə sinirinin hipoplaziyası, hipotalamo-hipofizar nahiyənin şişləri və kistləri) - TSH sintezinin pozulmasının ən ümumi səbəbidir. Doğuş travmasında və ya asfiksiyada bəzən hipofizin ayaqcığının qırılması və ya yırtılması baş verir, bu hipopituitarizmin inkişafına səbəb olur. Pit-1 genin mutasiyaları tireotrofların, somatotrofların, laktotrofların funksiyasının azalmasına və ya itməsinə gətirib çıxardır. TSH β -subvahidinin mutasiyaları TSH defisitinin nadir səbəbi kimi təsvir edilmişdir [24]. Prop-1 geninin-transkripsiya faktorunun, TSH, somatotrop hormon (STH), prolaktin və qonadotropinlərin çatışmazlığını əmələ gətirən qüsurun rolu öyrənilir.

Tireoid hormonlarına qarşı rezistentlik sindromu tireoid reseptorlarının gen mutasiyaları ilə əlaqədardır. 75% hallarda autosom-dominant tipli irsən keçmədə patologiyalar xarakteri daşıyır. Rezistentlik

hipofizar və toxuma cavabının T_3 -ə və T_4 -ün azalması ilə aşkar olunur. Tireoidin β -reseptoru geninin nöqtə mutasiyaları T_3 qarşı qohumluğun azalmasına cavabdehdir və tireoid hormonların bioloji təsirinin realizasiyasında iştirak edən kofaktorlarla qarşılıqlı əlaqənin pozulmasında iştirak edir. Qan zərdabında TSH normal dəyərləri fonunda T_3 və T_4 sərbəst fraksiyalarının artması müşahidə olunur.

Xəstələrin əksəriyyətində simptomlar olur. Bəzi xəstələrdə: müxtəlif dərəcəli ur, diqqətin konsentrasiyasının pozulması yaxud hiperreaktivlik, boyun ləngiməsi, fiziki və cinsi inkişafın azalması qeyd edilir.

Anadangəlmə hipotireozun əsas risk faktorlarına aşağıdakılar aiddir:

- hamiləlik zamanı qadın orqanizmində yodun çatışmazlığı;
- ionlaşdırıcı şüalanmanın təsiri;
- hamiləlik zamanı keçirilmiş infeksiya və autoimmün xəstəliklər;
- dərmanların və kimyəvi maddələrin dölə neqativ təsiri.

Yeni doğulmuşların tranzitor hipotireozu - müvəqqəti (keçici) hipotiroksinemiyahaldır, qanda TSH səviyyəsinin artması ilə müşayiət olunur. TSH səviyyəsinin tranzitor qalxması bir çox hallarda postnatal dövrdə hipotalamo-hipofizar sistemin funksional yetişməməzliyi ilə əlaqədardır. Belə bir vəziyyətə çox vaxt aşağıdakı hallarda rast gəlinir:

- anaları hamiləlik zamanı yod çatışmazlığı və ya yod artıqlığı vəziyyətində olan yenidoğulmuşlarda;
- doğularkən aşağı bədən kütləsi olan (< 1500 q) yenidoğulmuşlar və vaxtından əvvəl doğulmuş körpələrdə (hestasion yaş < 36 həftə);
- bətdaxili hipotrofiyası olan (və postnatal) uşaqlar;
- qalxanabənzər vəzinin autoimmün xəstəlikləri olan (TSH reseptorunu blokada edən anticisimlərin transplasental ötürülməsi mümkün olan) analardan doğulmuş uşaqlarda;

- hamiləlik zamanı Qreyvs xəstəliyinə görə böyük dozalarla anti-tireoid preparatları alan anaların uşaqlarında. Belə uşaqlarda, bir qayda olaraq, doğularkən ur olur, uşağın qanında dərman preparatları olmadıqda, onun kiçilməsi tendensiyası müşahidə olunur;

- bətdaxili virus-bakterial infeksiyaları olan uşaqlarda.

Praktik olaraq, birincili skrining mərhələdə anadangəlmə və tranzitor hipotireozu müqayisə etmək mümkün deyildir. Bu vəziyyətlərin demarkasiyasını poliklinika şəraitində keçirmək, zərbdabda əvəzedici terapiya ləğv edilmiş fonda TSH və sərbəst T₄ konsentrasiyalarının təkrar təyini zəruridir.

Tranzitor ikincili hipotireoz vaxtından əvvəl doğulmuş və az cəki ilə doğulmuş körpələrdə aşkar olunur. O hipotalamus hipofizar-tireoid sisteminin yetişməməzliyi və ya hipopituitarizmlə əlaqədar ola bilər.

Həqiqi ikincili hipotireozu tranzitor ikincili hipotireozdan seçmək çox çətindir. Vaxtından əvvəl doğulmuş körpələrdə T₄ və T₃-ə aşağı səviyyəsi onların stresə adaptasiyasını əks etdirir və tireoid hormonları ilə əvəzedici terapiyaya göstəriş deyildir. Həyatın birinci–ikinci ayı üçün zərbdabda T₄ və T₃-ün səviyyəsi tədricən artır və həmin yaşda olan vaxtında doğulmuş uşaqlar üçün xarakterik olan normal səviyyəyə çatır. Belə uşaqlarda QV funksiyasının əsl pozğunluqlarını onların çəkisinin və inkişafının normaya düşməsindən sonra aşkar etmək olar. [25, 26].

6.4. HİPOTİREOZ ZAMANI ORQAN VƏ SİSTEMLƏRİN DƏYİŞMƏSİ

Tireoid hormonlar hər bir hüceyrənin normal funksiyası üçün, praktiki olaraq, mütləq zəruri sayıldığından onların çatışmazlığı zamanı istisna olmayaraq bütün orqan və sistemlərdə ağır dəyişikliklər inkişaf edir. Ağır hipotireoz zamanı hərtərəfli aşkar olunan dəyişiklik daha tez-

tez birləşdirici toxuma strukturlarında aşkar edilən musinoz şişdir (miksedema). Miksedema interstisial toxumalarda özünün hidrofiliyi hesabına artıq suyu saxlayan gialur turşusu və digər qlikozaminqlikanların (QAQ) həddən artıq yığılması nəticəsində inkişaf edir. QAQ-ın yığılması, böyük ehtimal ki, gialuron turşusunun, fibronektinin və digər kollagen strukturların fibroblastlarla sintezində tireoid hormonların ingibitirləşdirici effektinin azalması ilə şərtlənir [27].

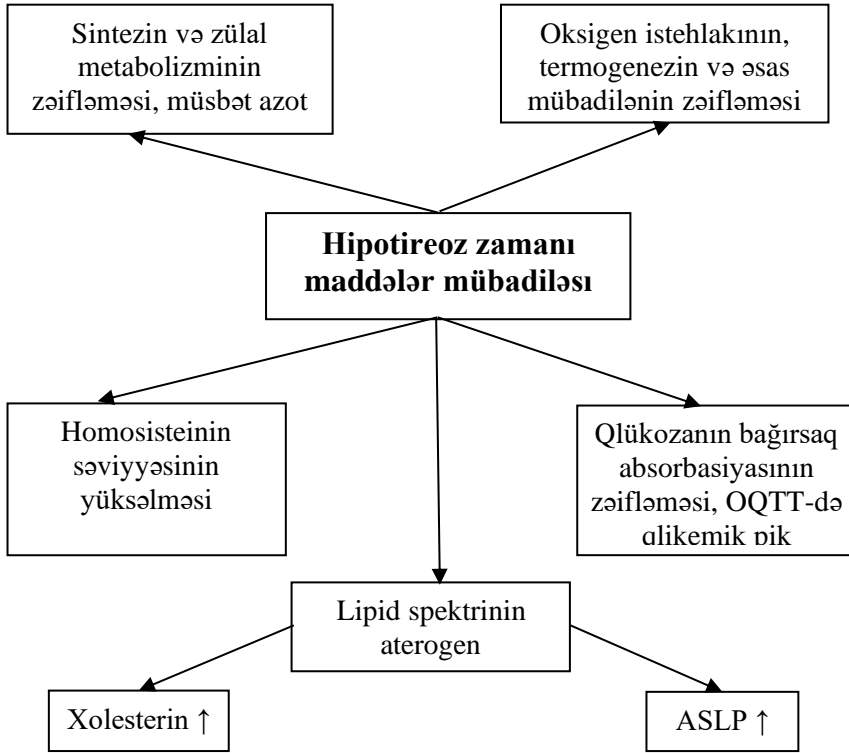
Maddələr mübadiləsi. Hipotireoz zamanı toxumaların oksigen sərf etməsi, həmçinin də enerji işlətməsi və energetik substratlardan istifadə etməsinin azalması baş verir (şəkil. 6.4.1). Bu zaman, kliniki olaraq, soyuğa dözümsüzlük və tez üşümə ilə təzahür olunan termogenezin zəifləməsi xarakterikdir. Əsas mübadilə səviyyəsi 35-45% aşağı düşə bilər. Göstərilən dəyişikliklər kompleks olaraq çəkinin orta dərəcədə artmasına gətirə bilər, lakin o, heç zaman əhəmiyyətli dərəcədə olmur, çünki eyni zamanda iştahanın azalması da baş verir.

Zülal mübadiləsinin dəyişməsi zülalın həm sintezi, həm də metabolizminin aşağı düşməsi ilə xarakterizə olunur. Bu zaman xəstələrin bir çoxunda müsbət azot balansı və albuminin səviyyəsinin yüksəlməsi qeyd olunur. Hipotireozun müalicəsi fonunda hüceyrəxarici zülalların sərbərliliyi baş verir ki, bu da azot balansının müvəqəti mənfililiyi, kaliumun, fosforun və azot əsaslılarının ekskresiyasının artması ilə müşayiət olunur [28].

Hipotireoz üçün qlükozanın bağırsağ absorpsiyasının sürətinin azalması xarakterikdir ki, bu da oral qlükozotolerantlıq testində qlükemik pikin aşağı olması ilə şərtlənir. Buna görə də, qlükoza ilə yükləməyə cavab olaraq insulinin pik səviyyəsinin enməsi və zamanının uzanması yer alır. Özü-özlüyündə hipotireoz insulin rezistentliyin inkişafına gətirmir, lakin bir sıra məlumatlara görə, toxumaların insulina qarşı həssaslığının artması ilə müşayiət olunur [29].

Hipotireoz zamanı lipid mübadiləsindəki dəyişikliklər ətraflı öyrənilmişdir və ümumiyyətlə onlar aterogen kimi xarakterizə olunaraq

xəstələrin çoxunda müşahidə edilir (cədvəl 6.4.1). Daha tez-tez Frideriksona görə IIa və ya IIb, az-az hallarda isə III və ya IV tip hiperlipidemiya rast gəlinir [30].



Şəkil 6.4.1. Hipotireoz zamanı maddələr mübadiləsindəki dəyişikliklər

Hipotireoz üçün eyni zamanda həm yağ turşularının sintezi, həm də lipolizin enməsi xarakterikdir. Bu patologiyada qanda xolesterinin səviyyəsinin artması lipidlərin metabolizasiyasının sürəti onların sintezinə nəzərən daha yüksək dərəcədə azalması ilə əlaqədardır [31]. Hər şeydən əvvəl, qanda aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər, xolesterinin səviyyəsi artır. Çünki onların qanda yarımparçalanma dövrü ASLP hepatositlərin T_3 -asılı reseptorlarının ekspressiyasının yatırılması hesabına artır [32]. Manifestli hipotireozu olan bütün xəstələrin təqribən 95%-də hiper-

xolesterinemiya baş verir. Təcrid olunmuş triqliseridemiya təqribən 5% hallarda rast gəlinir. Lakin hiperxolesterinemiya və triqliseridemiyanın müştərək olması halları 40-70% təşkil edir [33]. Bundan başqa, hipotireoz zamanı yüksək sıxlıqlı lipoproteidlər (YSLP) səviyyəsinin də bir qədər artması baş verir. Özü də yalnız YSLP-2 fraksiyası hesabına, çünki hipotireoz zamanı onun YSLP-3-ə qədər qaraciyər metabolizasiyası da pozulmuş olur [34]. Lipid mübadiləsi pozulmasının ifadə olunma dərəcəsi T_4 səviyyəsinə əks, TSH səviyyəsinə isə düz mütənəsidir. Bu zaman, lipid spektrinin aterogen dəyişiklikləri artıq subklinik hipotireoz zamanı aşkar olunur.

Hal-hazırda, aterosklerozun və arterial və venoz tromboemboliyaların inkişafında homosisteinin rolunu təsdiq edən bir çox müəlliflər göstərilmişdir [35]. Homosistein metioninin metabolizminin (demetiləşmə) məhsulu olan sulfhidril qrupu tərkibli amin turşusudur. Hiperhomosisteinemiyanın yayılması ümumi populyasiyada 5%, aterosklerozun kliniki təzahürləri olan xəstələr arasında isə 13-47% təşkil edir [36]. Hipotireozda onun yüksəlməsi xarakterikdir, amma tireotoksikoz üçün homosisteinin səviyyəsinin azalması olur. Sərbəst T_4 səviyyəsi homosisteinin səviyyəsindən asılı olmayan determinantdır [37].

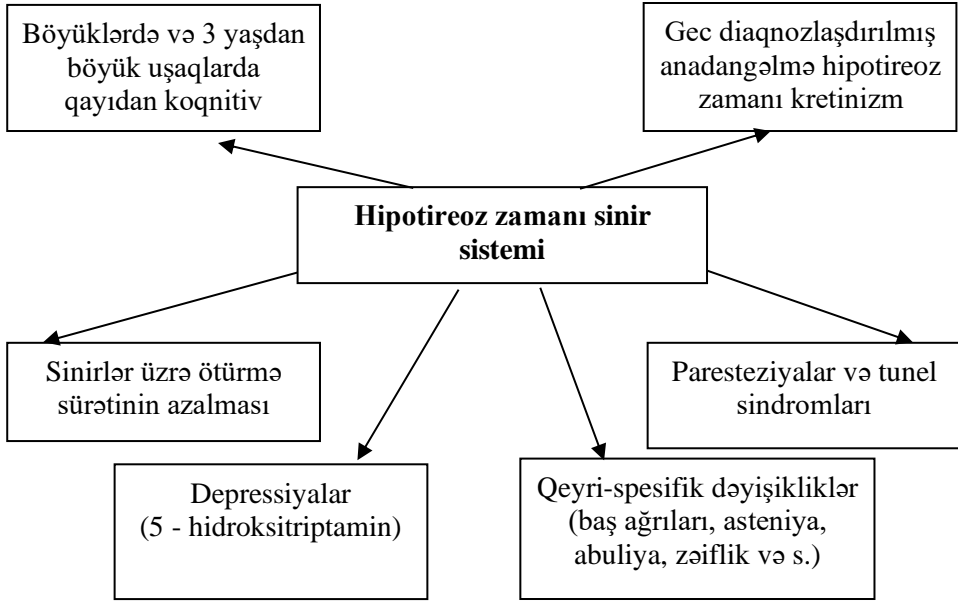
Cədvəl 6.4.1

**Hipotireoz zamanı qanda lipidlərin səviyyəsinin dəyişməsi
(müxtəlif müəlliflərin məlumatlarına görə)**

Göstərici	Dinamika
Xolesterin	Yüksəlir
ASLP	Yüksəlir
ASLP-2	Orta səviyyədə artır
ASLP-3	Dəyişməz olur
Triqliseridlər	Dəyişməz və ya orta səviyyə artır

Sinir sistemi. Tireoid hormonların həтта minimal çatışmazlığı perinatal dövrdə sinir sistemi tərəfindən daha ağır dəyişikliklərə səbəb olur (şəkil. 6.4.2). Anadangəlmə hipotireozda əvəzedici terapiya aparıl-

madıqda sinir sistemi və digər sistemlərdə ağır qüsurlar inkişaf edir. Bunlar “kretinizm” termini altında birləşən psixi (idiotizm və imbesillik mərhələləri) və fiziki inkişafın son dərəcə ağır pozulmalarıdır.



Şəkil. 6.4.2. Hipotireoz zamanı nevroloji pozulmalar

Baş beynin inkişaf və təbəqələşməsi dövrü əsasən postnatal həyatın birinci iki ilində rast gəldiyindən, anadangəlmə hipotireozun əvəz edici terapiyasına maksimal tez (ideal halda həyatın ilk günlərindən) başlanılması mərkəzi sinir sistemi tərəfindən baş verəcək dayanıqlı dəyişikliklərin riskini minimallaşdırma bilər [38]. Bununla belə, son illərin bir sıra tədqiqatları göstərir ki, hətta maksimal erkən dövrdə levotiroksinin təyin olunması belə anadangəlmə hipotireozun koqnitiv funksiyalara arzu edilməyən təsirini tamamilə aradan qaldırmır [39].

Uşaqda 3 yaşdan sonra inkişaf etmiş hipotireoz intellektin inkişafında bərpa olunmaz dəyişikliklərə gətirmir, lakin sümük-əzələ sisteminin böyüməsi və fiziki inkişafın gecikməsinə səbəb olur. Uşaqlarda

qazanılmış hipotireozun erkən diaqnozu və levotiroksinlə əvəzedici terapiyanın təyin edilməsi göstərilən pozulmaların qarşısını alır [40].

Hamilə qadında, erkən embriogenez dövründə (ilk 12-18 həftə, döldə məxsusi qalxanabənzər vəzi hələ fəaliyyət göstərmir) nisbi hes-tasion hipotiroksinemiyanı şərtləndirən yod çatışmazlığı intellektual inkişafın pozulmasına səbəb ola bilər (Hamiləlik və QV xəstəlikləri fəslinə baxın). Böyüklərdə hipotireozun nevroloji təzahürləri özünün əhəmiyyətli dərəcədə polimorfizmi ilə fərqlənir (cədvəl 6.4.2).

MSS-də aşkar morfoloji dəyişiklikləri qazanılmış hipotireoz zamanı da görmək olar. Belə ki, uzunmüddətli ağır hipotireozu olan xəstələrdə neyronların atrofiyası, qlioz, degenerasiya fokusları, həmçinin, musinoz materialın və dairəvi qlikogen cisimlərin yığılması aşkar edilmişdir [41]. Hipotireozlu yaşlı insanlarda fosfor istifadəsi ilə baş beyin payının maqnit-rezonans spektroskopiyasında fosforun metabolizminin keçici pozulmaları aşkar olunmuşdur ki, bunu da mitoxondrial mübadilənin pozulması kimi dəyərləndirmişlər [42].

Cədvəl 6.4.2

Böyüklərdə hipotireozun nevroloji təzahürləri [43].

Baş ağrıları	EEQ-də aşağı amplitudlu tetra- və delta-dalğaların meydana çıxması
Paresteziyalar	Törənmiş potensialların
Bilək kanalı sindromu	yavaşması
Beyincik ataksiyası	Yuxuda apnoe sindromu
Karlıq	Miksedematoz koma
Vətər refleksləri relaksasiyasının yavaşması	Depressiya
Koqnitiv pozulmalar (hesablama, yaddaş, diqqətin pozulması)	Şizoid və affektiv psixozlar
	Bipolyar pozğunluqlar

Hipotireoz zamanı, aşkar nevroloji dəyişikliklərdən başqa, bir sıra mediatorların mübadiləsi və hasilinin pozulmaları da yer alır. Həm subklinik, həm də manifest hipotireozun depressiya kimi tez-tez rast gəlinən simptomunu MSS-də 5-hidroksitriptaminin aktivliyinin azal-

ması ilə əlaqələndirirlər [44]. Böyük dozalarda T_3 -ün təyin olunması bir sıra hallarda refrakter depressiyanın ifadə olunmasının azalmasına ya da antidepressantların effektivliyinin artmasına imkan yaradır [45].

LOR – orqanlarının dəyişiklikləri. QV funksiyası və LOR-orqanlarının vəziyyəti, xüsusilə eşitmə arasındakı əlaqə hələ XIX əsrin sonlarından məlumdur. Pendret sindromu genetik xəstəlik olub autosom-resessiv tip irsiyyətə malikdir, urun olması və sensonevral karlıqla xarakterizə olunur [46].

Bu sindromun inkişafına cavabdeh olan gen, 7q31 xromosomunda lokalizasiya olunur, əsasən QV-də ekspressiya olunur və pendrin zülalının sintezini kodlaşdırır. Fizioloji funksiyası xlorun və yodun tireositlərin membranından transportundan ibarətdir. Bununla əlaqədar olaraq, yodun orqanifikasiya prosesləri və tireoid hormonlarının sintezinin pozulmasına (tireoid peroksidazanın qüsuru), urun və müxtəlif dərəcəli hipotireozun inkişafına səbəb olur [47, 48]. Hipotireozun təzahürlərindən biri də koxleo-vestibulyar pozğunluqlardır. Xüsusilə baş gicəllənməsi, təxminən 82% belə xəstələrdə təyin olunur. Xəstəliyin ağır formasında isə xarici eşitmə yollarının və təbil pərdəsinin dərisinin qalınlaşması və pastozluq müşahidə olunur [49, 50].

QV və burunun selikli qişası arasındakı əlaqəni ilk dəfə detallıqla 1927 ildə F.Novak yazmış və [51], burun boşluğunda aşkar olunmuş dəyişiklikləri miksedemanın lokal simptomu kimi təyin etmişdir. Sonra “hipotireozun əmələ gətirdiyi vazomotor rinit” termini təklif olunmuşdur [52]. Hipotireozda rinitin rast gəlməsi 16,9-dan 70% qədər təşkil edir, eyni zamanda rinitin və QV hipofunksiyası simptomlarının əmələ gəlməsi qeyd olunur [53,54]. Hipotireozda burun tənəffüsünün çətinləşməsi 58% xəstələrdə, 20% iybilmənin azalması, 81,5% burun axması rast gəlir. Sayılmış subyektiv hissiyyatların tezliyi hipotireozun ağırlığı artdıqca yüksəlir [49,55]. Nazal obstruksiyadan başqa, nisbətən tez-tez hipotireozda 16% hallarda rinoreya rast gəlir. Hesab olunur ki, tireoid hormonlarının çatışmazlığı burunun selikli qişasında turş muko-

polisaxaridlərin toplanmasına, burun balıqqulağlarını böyüdən ödem, xroniki nazal obstruksiyanın inkişafına səbəb olur. Burunun selikli qişasında mukoid maddənin olması nazal sekresiyanın xarakterinin dəyişməsi ilə müşayət olunur və əlavə qıcıqlandırıcı sayılır, nazal və postnazal rinoreyanın mənbəyidir [57-62]. Bəzi məlumatlara görə, hipotireozu olan xəstələrdə boğazda qıcıqlanma, quruluq şikayətləri, damar şəklinin itməsi, udlağın arxa divarının selikli qişasının relyefinin hamarlanması baş verə bilər. Tez-tez hipotireozda aşağı səs tembri, xırıltılı səs, tez yorğunluq təyin olunur [49, 61].

Dayaq-hərəkət sistemi. Kompensasiya olunmamış hipotireozlu uşaqlarda skeletin formalaşmasının gecikməsi, ağır hallarda isə epifizlərin disgeneziyası səciyyəvidir (şəkil 6.4.3). Böyüklərdə hipotireoz zamanı oksiprolinin sidiklə ekskresiyasının və qanda osteokalsinin səviyyəsinin azalması müəyyən edilir. Burada, birinci sümüyün osteoklastlarla rezorbsiyasının intensivliyinin azalmasını, ikinci isə sümük əmələ gəlməsinin gecikməsini göstərir. Beləliklə, hipotireoz zamanı sümük remodelyasiyasının ümumi gecikməsi yer almış olur [63, 64]. Bir çox hallarda qanda və sidikdə kalsium və fosforun səviyyəsi dəyişməz qalır. Bir sıra müəlliflərə görə, PTH səviyyəsi də daha çox hallarda normada olduğu halda hipotireoz üçün parathormon effektlərinə rezistentlik xarakterikdir [65-66]. Bununla belə, PTH və $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ [67] səviyyəsinin qalxmasına aid bir sıra fikirlər də mövcud olduğundan, PTH-a rezistentlik konsepsiyası da inkar edilmir.

Sümük mübadiləsinin əhəmiyyətli dəyişiklikləri əvəzedici terapiyanın başlanması ilə, həm də hipotireozun uzunmüddətli qeyri adekvat müalicəsindən, birinci növbədə tireoid hormonları preparatlarının xroniki olaraq artıq dozası ilə əmələ gəlir.



Şəkil. 6.4.3. Hipotireoz zamanı dayaq-hərəkət sistemi

Hipotireoid rabdomiopatiya üçün 2-ci tip sürətli əzələ liflərinin 1-ci tip asta liflərə transformasiyası xarakterikdir [68].

Bir sıra hallarda, böyüklərdə miksedematoz kretinizm və qazanılmış hipotireoz zamanı skelet əzələlərinin, mülayim əzələ zəifliyi və hərəkətlərdə ləngimə ilə müşayiət olunan, yayılmış hipertrofiyasına rast gəlinir. Uşaqlarda bu simptom-kompleks Kocher-Debre-Semelaigne [69], böyüklərdə isə Hoffman sindromu adını almışdır. Miotoniyanın klassik elektromiografik əlamətlərinin olmaması bu xəstəliyi skelet əzələlərinin hipotireoid hipertrofiyasından fərqləndirməyə imkan verir.

Relaksasiya fazası hesabına vətər refleksləri müddətinin yavaşlması hipotireoz üçün xarakterikdir. Bu da qalxanabənzər vəzinin funksiyasının pozulmasının klinik diaqnostikasında istifadə olunmuşdur. İlk növbədə, bu əzələ yığılmasının pozulması ilə əlaqədardır. Əzələ relaksasiyası prosesini məhdudlaşdıran proses kalsiumun sarkoplazmatik retikulumda əks tutulmasıdır. Bu da kalsiumlu ATF-ə azalması ilə həyata keçirilir. Famulski K.S. və başqalarının [70] tədqiqatlarında göstərmişdir ki, hipotireoz zamanı bu fermentin əzələlərdəki aktivliyi əhəmiyyətli

dərəcədə aşağıdır. Nəticədə göstərilmişdir ki, kalsiumlu ATF-aza geninin 5'-sonuncu sahəsində T3-həssas element saxlanılır [71].

Ürək-damar sistemi. “Miksedematoz ürək” termini ilk dəfə 1918-ci ildə Zondek tərəfindən istifadə olunmuşdur. Bu zaman, sol və sağ şöbələrin dilyatasiyası, ləng ürək fəaliyyəti, normal arterial təzyiq, EKQ-də P və T dişlərinin voltajının aşağı düşməsi qeyd olunmuşdur. Zondek göstərmişdir ki, tireoid hormonlar təyin olunduqdan sonra ürək boşluqlarının ölçülərinin, P və T dişlərinin qismən normallaşması və ÜYS-nin artması baş vermişdir. Göstərilən dəyişikliklər sonradan digər müəlliflər tərəfindən də müşahidə olunmuşdur.

Hipotireoz zamanı ürək-damar sistemi tərəfindən dəyişikliklərin müxtəlifliyi tireoid hormonların ürək və damarlara birbaşa və vasitəli təsiri ilə müəyyən olunur (cədvəl 6.4.3, şəkil. 6.4.4).

Tireoid hormonlar ürəyə müsbət inotrop və xronotrop effektlər göstərir və miokardın oksigen sərfini artırır. Triyodtironin rezistiv arteriollların genişlənməsi hesabına, sistem damar müqavimətini azaldır [73]. Vazodilyatasiya, özlüyündə, T₃-ün damarların sayı əzələlərinə birbaşa effektləri ilə şərtlənir ki, nəticədə onların boşalması baş verir [74].

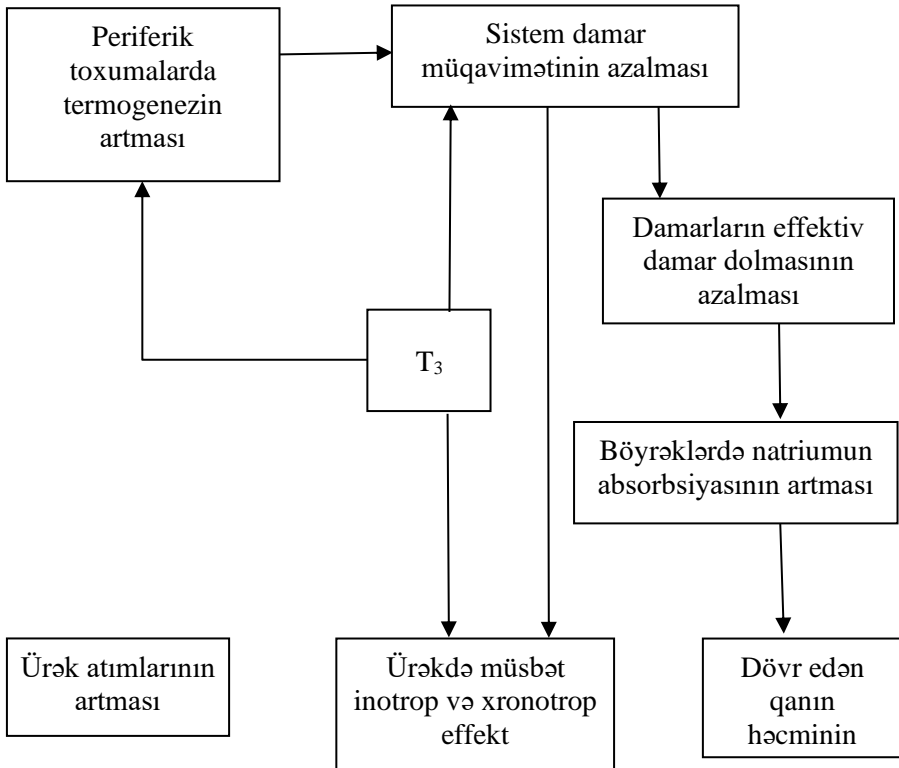
Cədvəl 6.4.3

Hipotireoz zamanı ürək-damar sisteminin dəyişiklikləri [72]

Göstərici	Norma	Hipotireoz
Sistem damar müqaviməti (din×san×cm ⁻⁵)	1500 – 1700	2100 – 2700
ÜYS (vurğu/dəq.)	72 – 84	60 – 80
Artım fraksiyası (%)	50 – 60	< 60
Ürək atması (l/dəq.)	4,0 – 6,0	< 4,5
İzovolemik relaksasiya müddəti (msan.)	60 – 80	< 80
Dövr edən qanın həcmi (normadan %)	100	84,5

Ürək-damar sistemi tərəfindən daha çox rast gəlinən simptomlar bradikardiya və yumşaq arterial hipertenziyadır (şəkil 6.4.5). Sistem damar müqaviməti, bir qayda olaraq, 50%-dən artıq yüksəlmişdir, diastolik relaksasiya və dolma müddəti isə yavaşımışdır [75].

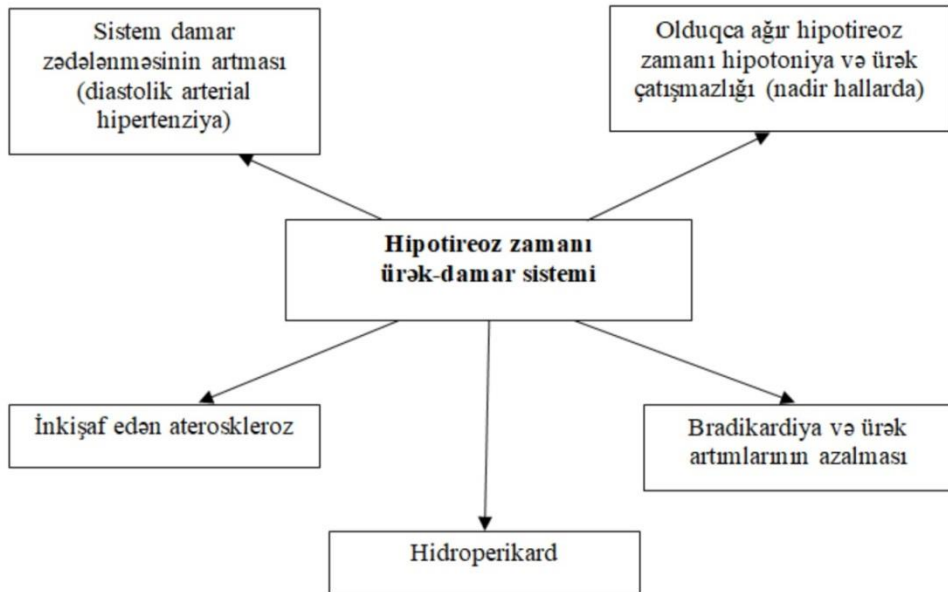
Hipotireoz zamanı ürəyin vurğu həcmi (VH) və ürək vurğularının sayı (ÜVS), miokardın yığılması və ürək yığılmaları da azalır (bir sıra hallarda normadan 50%-ə qədər). Bununla əlaqədar olaraq, ağır hipotireoz zamanı dövr edən qanın həcmi və oksigenə tələbat azaldığından ürək çatışmazlığı ancaq gec mərhələlərdə çox nadir hallarda inkişaf edir. Bundan başqa, ürək ritminin azalması periferik toxumalarda oksigenə tələbatın azalması ilə tarazlanır [76].



Şəkil. 6.4.4. Tireoid hormonaların ürək-damar sisteminə təsirləri [72].

Hipotireozlu xəstələrin 10-25%-də yumşaq diastolik hipertenziya aşkar olunur. O hipotireoz üçün xarakterik olan, periferik damar müqavimətinin artması ilə bərabər ürəkdə yüklənmənin artmasına gətirib çıxardır [77]. Kifayət qədər böyük meta-analizlərdən birində göstərilmişdir ki, subklinik hipotireoz həm sistolik, həm də diastolik yüksək qan təzyiqi ilə əlaqələndirilir [78]. AT təsir edən mühüm amillərdən biri hipotireozlu xəstələrdə - mətbəx duzuna dad həssaslığının artmasıdır [79]. AT artıq hipotireozun subklinik mərhələsində baş verir.

AT tezliyi subklinik hipotireozda nəzarət qrupu ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir. Cinsə, yaşa, HOMA indeksi və bədən kütləsi indeksinə uyğunlaşdıqdan sonra görünür ki, AT subklinik hipotireozlu xəstələr arasında yayılması eutireozlu nəzarət qrupuna nisbətən 1,7 dəfə yüksəkdir. Əsasən bu yalnız qadınlar arasında aktualdır [80]. Əvəzedici terapiya təyin olunduqdan sonra, bir qayda olaraq, arterial təzyiq normallaşır [81].



Şəkil. 6.4.5. Hipotireoz zamanı ürək-damar sistemi

Ürək artımlarının azalması ilə bərabər periferik toxumaların oksigenə tələbi azaldığından, hipotireoz zamanı arterial və venoz damarlarda oksigenlə təchiz olunma fərqi normal ya da bir qədər yüksəlmiş olur. Bu göstəricinin yüksəlməsi qan axını sürətinin azalması və müşayiət olunan anemiya ilə şərtlənə bilər.

Hipotireoz zamanı miokardda adenilatsiklazanın səviyyəsi, həmçinin oksigen sərfinin səviyyəsi azalır [82]. Sonuncu daha çox dərəcədə azalır ki, bu da hipotireoz zamanı stenokardiyanın olmasını nisbətən nadir hal kimi şərtləndirir [83].

Hipotireoz zamanı ürəyin böyüməsinin səbəbi tamamilə aydın deyil. Aydındır ki, söhbət yalnız miokardın hipertrofiyasından getmir, çünki bu halda əvəzedici terapiya fonunda bu dəyişikliklərin belə tez gerilməsi baş verməzdi. Kardiomeqaliyanın patogenezinin digər faktorları kimi miokard əzələsi liflərinin uzanması ilə müşayiət olunan onun yığılmasının azalması, interstisial mayenin həcmnin artması, miozin sintezinin pozulması ola bilər.

Uzun müddət kompensasiya olunmayan hipotireoz zamanı perikard boşluğunda tez-tez maye yığılması aşkar edilir. Bir qayda olaraq, söhbət ürəyin işinə mane ola biləcək böyük həcmdə maye yığılmasından getmir. Perikarddan savayı maye tez-tez qarın və plevra boşluqlarında da aşkar olunur. Ekssudatda zülalın səviyyəsi, transsudatda olduğu kimi, həm çox, həm də orta ola bilər.

Hipotireoz zamanı EKQ-də x ÜVS-in azalması, voltajın azalması, hamar ya da mənfi T dişi, ürək oxunun dəyişməsi, P-R intervalının uzanması, QRS kompleksinin genişlənməsi, QT intervalının uzanması kimi xarakterik, spesifik olmayan dəyişikliklər aşkar edilir: Hipotireozun kompensasiyası fonunda, ayrıca yanaşı gedən ürək xəstəliyi olmadıqda, deyilən göstəricilər normasına qayıdır [84]. Hipotireoz zamanı yükləmə testləri fonunda EKQ-də dəyişikliklər aşkar etmək olur, lakin bunlar böyük ehtimal ki, koronar arteriyalardakı dəyişikliklərlə deyil

oksigen əldə olunmasının azalması nəticəsində toxuma hipoksiyası ilə əlaqəlidir [81, 84].

Ürək qlikozidləri kompensasiya olunmamış hipotireoz zamanı effektiv deyildir. Daha əsası odur ki, hipotireozlu xəstələr onları pis keçirir. Ola bilsin ona miokardın həssaslığının artırılmasından deyil söhbət diqoksinin metabolizminin zəiflədilməsindən gedir.

Hipotireozda diastolik hipertenziya ilə birgə olan aterosogen dislipidemiya aterosklerozun və onun ağırlaşmalarının inkişaf etməsinə imkan yaranır.

Bir çox alimlərin fikrincə, levotiroksin əvəzedici terapiyası bütün sadalanan dəyişikliklərin geriləməsinə gətirir. Hər hansı ürək-damar xəstəliyi olmayan gənc xəstələrə levotiroksin əvəzedicisi birbaşa tam dozada təyin oluna bilər. Yaşlı xəstələrə, xüsusilə də ürəyin işemik xəstəliyi olanlara, əvvəlcə planlaşdırılan əvəzedici tam dozanın 25%-nə qədərini təyin edirlər. Sonradan isə onu mərhələ-mərhələ artırırlar. Bununla əlaqədar qeyd edək ki, hipotireozlu ÜİX olan xəstələrə levotiroksinin əvəzedici terapiyanın təsirlərinə həsr edilmiş böyük bir tədqiqat zamanı aşkar olunmuşdur ki, bu terapiyadan sonra xəstələrdə ÜİX ağırlaşmalarına çox nadir hallarda rast gəlinmişdir [85]. Hətta bir çoxlarında ÜİX-lə əlaqədar şikayətlər də azalmışdır. Bu tədqiqatlar tireoid hormonların miokardın oksigenlə təchiz olunmasında müsbət təsirini sübut edir [77].

Ürək çatmamazlığında, ürəkdə cərrahi əməliyyatlarda, həmçinin miokard infarktında qalxanabənzər vəzin hormonlarının metabolizmində pozğunluqlar baş verə bilər. T_4 T_3 konversiyası pozulur və qan zərdabında T_3 səviyyəsinin azalması kardioloji patologiyanın dərinləşməsinə səbəb olur. Bu proseslər ciddi ürək-damar xəstəlikləri olan xəstələrdə yüksək ölümün göstəricisidir [86-90].

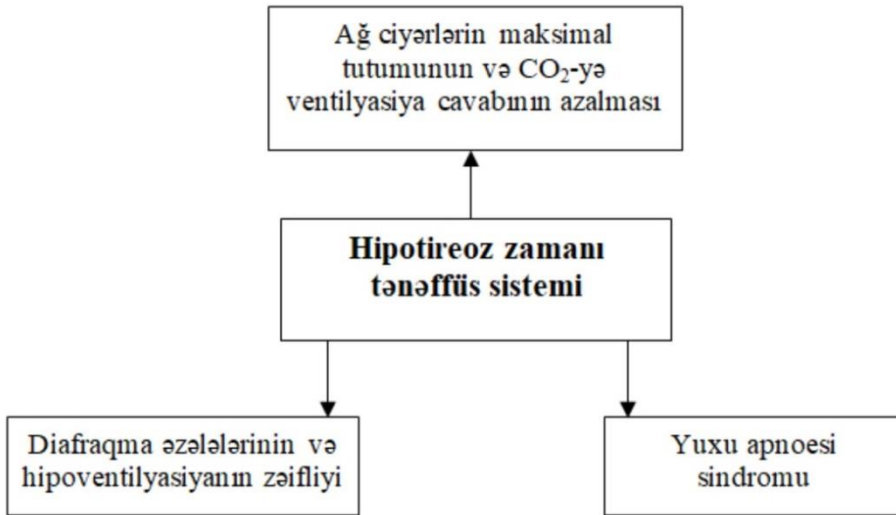
Tənəffüs sistemi. Hipotireozlu xəstələr tez-tez təngnəfəslikdən şikayət edirlər. Hərçənd ki, bu simptom onlar üçün olduqca qeyri-spesifdir və bir çox digər xəstəliklərdə də ona rast gəlinir (şəkil.

6.4.6). Belə ki, hipotireoz zamanı təngnəfəsliyə yanaşı gedən ürək-damar patologiyası, plevral ekssudat, anemiya, piylənmə səbəb ola bilər.

Hipotireozun ağciyərlərə təsirləri bilavasitə ağciyərlərə təsir edən (birbaşa təsirlər) və digər orqan və sistemlərinin funksiyasında dəyişikliklərin nəticəsi kimi təsnif edilə bilər (dolaylı təsirlər) [91].

Birbaşa təsirləri aşağıdakılardır:

- Ağciyər funksiyası testlərinin nəticələrinin dəyişməsi: alveolar-arterial qradiyentin O_2 artması, ağciyərlərdə qazların diffuziyasının azalması, mümkün fiziki gərginliyin maksimal azalması;
- Ventilyasiya qabiliyyətinin azalması;
- Plevral mayelər;
- Yenidoğulmuşlarda surfaktantın sintezinin azalması;
- Yuxarı tənəffüs yollarının obstruksiyası (zob, böyümüş dil və ya udlaq əzələsinin disfunksiyası);
- Yuxunun obstruktiv apnoe sindromu.



Şəkil. 6.4.6. Hipotireoz zamanı sistemi tənəffüs

Dolayı təsirlər aşağıdakılardır:

- Tənəffüs iflici;
- Sinir-əzələ zəifliyi;
- Atelektaza səbəb olan piylənmə;
- Ağciyərlərin ödəmini əmələ gətirən durğunluq ürək çatmazlığı;
- Teofillinlə intoksikasiyaya tendensiya.

Hipotireozu olan əksər xəstələr yorğunluqdan və davamlılığın azalmasından şikayətlənirlər. Bu subyektiv hissiyyatlar ağciyərlərin qalıq həcmnin azalmasına, ürək əzələsinin yığılma qabiliyyətinin, əzələ qüvvəsinin azalması və ya artmış əzələ yorğunluğuna görə baş verə bilər. Hipotireozlu xəstələrdə ağciyərlərin maksimal tutumunun və CO₂-yə stimulyasiyaya ventilyasiyaya səbəb olan cavabın aşağı olması aşkar edilmişdir. Göstərilən ventilyasiya pozulmaları hipotireozlu xəstələrin 1/3-də qeydə alınır. Lakin əvəzedici terapiyaya başladıqdan 1 həftə sonra bu dəyişikliklər aradan qalxmağa başlayır. Hipotireoz zamanı alveolyar hipoventilyasiyanın əsas səbəbi diafraqma əzələlərinin zəifliyi sayılır. Nəticədə, hipotireozlu xəstələrdə hiperkapniya inkişaf edə bilər. Bu xəstələrə karbon dioksidinin istifadəsi ilə narkoz verilməsi bir sıra hallarda miksedematoz komaya səbəb olur [93].

Hipotireoz zamanı, perikarda ekssudata kifayət qədər tez-tez rast gəlinmə də, hidrotoraks və assit nisbətən nadir tapıntılar olur. Hipotireozlu xəstələrdə maye yığılması aşkar olunduqda bunu nəzərə almaq və digər xəstəliklərin olmasına diqqət yetirilməlidir [94].

Yuxu apnoesi probleminin son tədqiqatları göstərir ki, obstruktiv yuxu apnoesi hipotireozlu xəstələrin təqribən 7%-də rast gəlinir [95]. Bu vəziyyət yumşaq toxumaların mukopolisaxaridlərlə və zülalla infiltrasiyası hesabına udlağın daralması, eləcə də, neyropatiya nəticəsində udlağı genişləndirən əzələlərə nəzarətin pozulması nəticəsində əmələ gəlir. Bununla belə, xoruldama və yuxu apnoesi şikayətləri ilə həkimə

müraciət edən şəxslər arasında hipotireoza rast gəlinməsi ümumi populyasiyada olduğundan yüksək deyil. Yuxu apnoesi sindromu olan şəxslər arasında hipotireozun yayılması populyasiyada olduğundan yüksək deyil və onlarda aparılan levotiroksinlə əvəzedici terapiyası bu xəstəliyin aradan qaldırılmasına kömək etmir ya da yuxu apnoesi sindromlarına nəzərə çarpmayacaq dərəcədə təsir göstərir. Hipotireoid miopatiya tənəffüs əzələlərinə və diafraqmaya təsir edərək, yığılmasını və boşalmasını ləngidir və maksimal güc azaldır. Bu həm uşaqlarda, həm də böyüklərdə baş verə bilər.

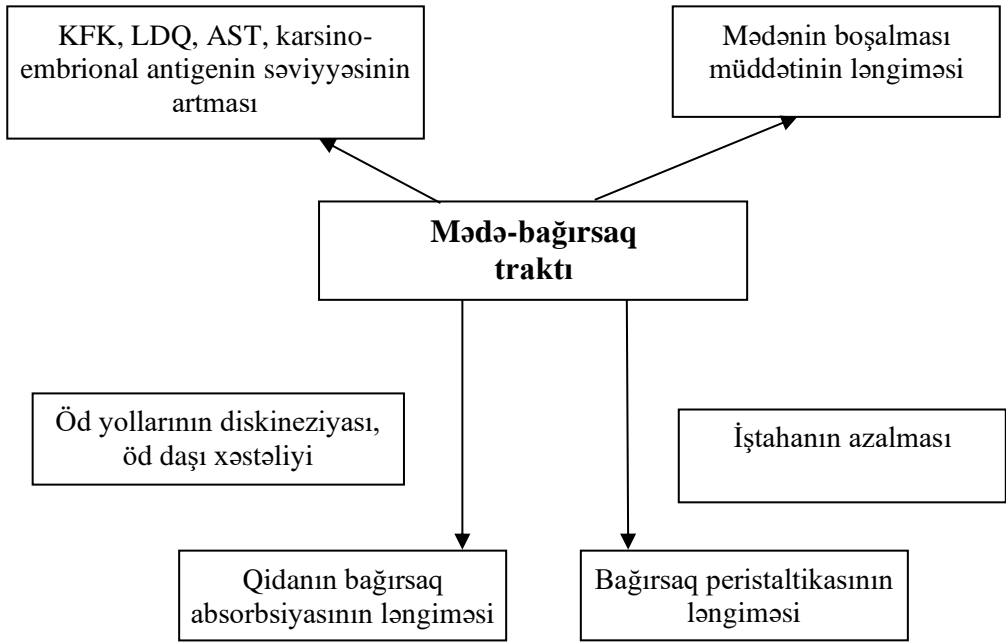
Böyüklərdə bu əzələ həcmnin böyüməsi ilə müşayiət olunur, bu halda belə klinik təzahür məlum olduğu kimi Hoffman sindromu kimi məşhurdur.

Əgər hipotireoz ifadə olunmuş piylənməsi olan şəxsdə aşkar olunubsa, əlavə pəhriz tədbirləri aparılmadan əvəzedici terapiya bədən çəkisinin normallaşmasına gətirib çıxarmayacaq, ən yaxşı halda o, mayenin saxlanması aradan qaldırılması hesabına bir qədər aşağı düşəcəkdir.

Curnock A.L. və başqaları [96] tədqiqatlarında göstərilmişdir ki, birincili ağ ciyər hipertenziyası olan şəxslərdə hipotireoza yüksək tezlikdə rast gəlinir. Müəlliflər bu iki xəstəlik arasında hər-hansı bir patogenetik paralellərin olduğunu göstərmirlər.

Mədə-bağırsaq traktı. Hipotireoz zamanı həzm prosesinin bütün halqalarında gecikmələr baş verir (şəkil. 6.4.7). İştahanın azalmasını ya da hətta anoreksiyanı tez-tez energetik substratlara tələbin azalması kimi izah edirlər. Obstipasiya kimi çox rast gəlinən və xarakterik simptom bağırsağın peristaltikasının zəifləməsi və ona keçən qidanın səviyyəsinin azalması ilə izah olunur. Bütün bunlara baxmayaraq, hipotireozlu xəstələrin təqribən 2/3-i bədən çəkisinin artmasından şikayət edirlər. Bir çox hallarda söhbət bədən kütləsinin bir qədər artmasından ya da yüngül piylənmədən gedir. Qeyd edək ki, olan fikirlərə baxmayaraq, hipotireoz heç vaxt ifadə olunmuş piylənməyə gətirmir. Əlbəttə

ki, hipotireozla ekzogen-konstitusional piylənmənin sadə müştərəkliyi-
ni istisna etmək olmaz, çünki söhbət iki tez-tez rast gəlinən xəstəlikdən
gedir. Belə müştərəklik zamanı, yalnız L-T₄ əvəzedici terapiyanın təyin
edilməsi xəstənin çəkisinin normallaşmasına praktiki olaraq gətirə
bilməz.



Şəkil. 6.4.7. Hipotireoz zamanı mədə-bağırsaq traktı

Hipotireoz üçün bağırsağın boşalması və qıdanın bağırsaq üzrə
hərəkət müddətinin gecikməsi xarakterikdir [97].

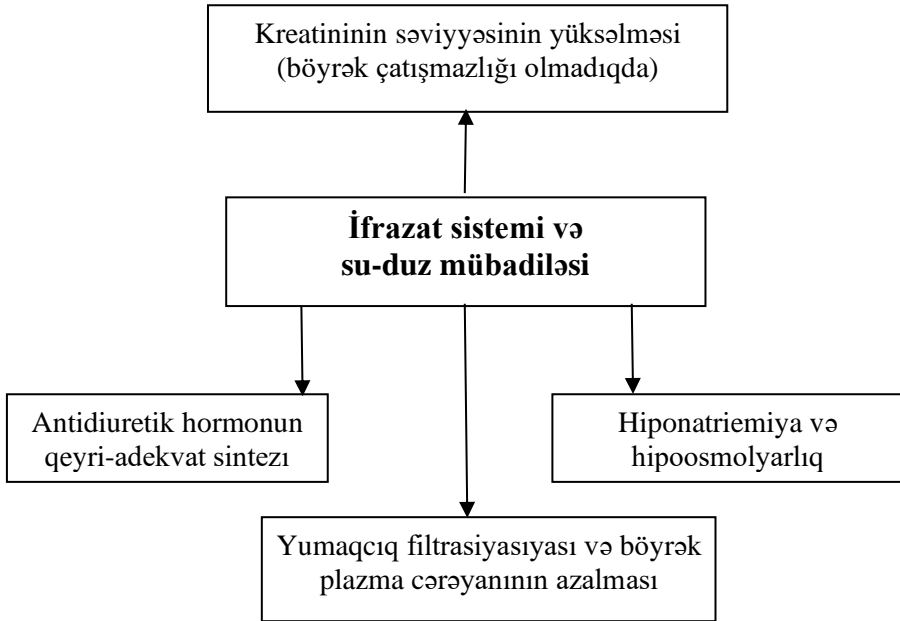
Ağır hipotireoz halında qarnın rentgenoqrafiyası zamanı ileus və
meqakolon üçün xarakterik olan şəkli görmək olar. Bağırsaq absorp-
siyasının pozulması xarakterikdir. Qlükoza ilə yüklənmədən sonra
qlikemiyanın pik nöqtəsinə çatma sürətinin azalması bunu nümayiş
etdirir.

Bir qayda olaraq, qaraciyərin və mədəaltı vəzinin zədələnməsi simptomları iştirak etmir. Buna baxmayaraq, laktatdehidrogenazanın (LDG), aspartataminotransferazanın (AST) və kreatinfosfokinazanın (KFK) səviyyəsinin artmasına olduqca tez-tez rast gəlinir [98]. Beyler I. və başqaları [99] tədqiqatlarında göstərmişdir ki, hipotireozlu xəstələrdə TSH və KFK arasında statistik əhəmiyyətli müsbət korrelyasiya mövcuddur, həm də bu əlaqə subklinik hipotireozda da saxlanılır. Bir qayda olaraq, fermentlərin yüksəlmiş səviyyəsi (əlbəttə, əgər o, hipotireozla əlaqədardırsa) müalicəyə başladıqdan 2-4 həftə sonra normaya qaydır. Analoji olaraq, hipotireoz zamanı çox vaxt karsinoembrional antigenin (CEA) səviyyəsinin yüksəlməsi müşahidə olunur və onun səviyyəsi əvəzedici terapiya fonunda normallaşır [100].

Hipotireoz üçün öd yolları və öd kisəsinin yığılmasının azalması və diskineziyası xarakterikdir [101]. Öd yollarında daş olan, yaşı 60-dan yuxarı xəstələrin qrupunda hipotireoza rast gəlinməsi 11% təşkil etmişdir. Müəlliflər bu nəticəyə gəlmişdir ki, öd yollarında daş olan yuxarı yaş qrupu xəstələrinin hamısında qalxanabənzər vəzinin funksiyasının qiymətləndirilməsi aparılmalıdır.

İfrazat sistemi və su-duz mübadiləsi. Hipotireozlu xəstələrdə böyrəklərin elektron mikroskopik tədqiqatı zamanı qlomerulyar və tubulyar bazal membranların qalınlaşması, endotelial və mezangial hüceyrələrin proliferasiyası, hüceyrədaxili qoşulmalar və turş mukopolisaxaridlərdən ibarət ekstrasellülyar amorf depozitlər aşkar olunur [102].

Hipotireiz heç vaxt aydın böyrək çatışmazlığına gətirmir. Lakin laborator tədqiqatlarda çox vaxt olduqca əhəmiyyətli dəyişikliklər aşkar etmək mümkün olur (şəkil. 6.4.8). Belə ki, zərbdə kreatininin səviyyəsi 10-20% hallarda yüksəlmiş olur. Ürək artımlarının və dövr edən qanın həcmnin azalması ilə əlaqədar böyrək qan cərəyanı da uyğun olaraq azalır. Həmçinin yumaqçıq filtrasiyasının sürəti və böyrəyin effektiv plazma cərəyanı da aşağı düşür [103].



Şəkil. 6.4.8. Hipotireoz zamanı ifrazat sistemi və su-duz mübadiləsi

Hüceyrəxarici mukopolisaxaridlərlə birləşdiyinə görə natriumun orqanizmdə saxlanması hipotireoz üçün xarakterikdir. Qanda natriumun səviyyəsi əksinə, bir qayda olaraq, azalmağa meyillidir və bu ayrı-ayrı hallarda hipoosmolyarlığın bu və ya digər şəkildə ifadələnməsinə gətirir. Sonuncuya antidiuretik hormonun (ADH) qeyri-adekvat hasil edilməsi sindromu səbəb olur [104]. Hipotireoz zamanı kalium və kalsiumun səviyyəsinin hər-hansı bir qanunauyğun dəyişməsi haqqında məlumat yoxdur.

Reproduktiv sistem. Qalxanabənzər vəzinin funksiyası hipotalamus-hipofiz-yumurtalıqlar sistemi ilə ümumi mərkəzi mexanizmlərin mövcudluğu sayəsində sıx qarşılıqlı əlaqədədir [105,106]. Belə mexanizmlərə hipotalamiküstü strukturlar aiddir, neyrosteroidlər, neyrotransmitterlər və neuropeptidlər və hipotalamus vasitəsilə aşağı keçidlər sisteminə rilizinq-hormonlar vasitəsilə endokrin neyroreqlulyasiyasına təsir göstərir. Cinsi və tireoid sistemləri hipofizin ön payının follikul-

stimuləedici hormonla, prolaktinlə və tireotrop hormonları ilə tənzim olunur: Hipofizin ön payı talamo-hipotalamo-qabıq sisteminin nəzarəti altındadır. Tireotropin-rilizinq-hormon təkcə TSH deyil, prolaktinin də əmələ gəlməsini stimulyasiya edir. Buna görə də hipofizar-tireoid sistemində balans pozğunluğu prolaktin və qonadotropinlərin sintezinin dəyişməsinə səbəb olur [105-107]. Qalxanabənzər vəzinin və reproduktiv sistemin sıx münasibətini göstərir və doğuşdan sonrakı tireoid patologiyalarının baş vermə tezliyi 11,3% təşkil edir. Belə ki, kastrasiya tiroksin sekresiyasının əhəmiyyətli azalmasına, estrogenlərlə əvəzedici terapiya isə onun normalizasiyasına səbəb olur [108]. Qalxanabənzər vəzinin patologiyası reproduktiv sistemdə bir sıra pozğunluqlar vaxtından əvvəl və ya gecikmiş cinsi yetişkənlik, amenoreya, anovulyasiya, sonsuzluq, hiperprolaktinemiya nəticəsində qalaktoreya, hamiləliyin düşüklə nəticələnməsi əmələ gətirə bilər. Qalxanabənzər vəzinin funksiyasının hər bir uzunmüddətli pozğunluğu reproduktiv sistemin fəaliyyətinə axırıncı regenerativ funksiyanın yerinə yetirilməsi başa çatana qədər təsir edir [105, 109]. Birincili hipotireozda menstrual siklin pozğunluqları 33-80% xəstələrdə aşkar olunmuşdur [108]. Birincili hipotireoz menstrual siklin hipomenstrual sindrom və ya amenoreya tipli pozğunluqları ilə müşayiət olunur. Amma bir sıra tədqiqatçılar birincili hipotireozu polimenoreyanın ən ümumi səbəblərindən biri kimi göstərirlər [108]. Hipotireoz zamanı həm estrogenlərin, həm də androgenlərin mübadiləsi pozulur. Bu pozulmalar kompleks xarakter daşıyır. Çünki tireoid hormonların çatışmazlığı sintez, nəqliyyat, metabolizm proseslərinin və cinsiyyət hormonlarının periferik effektinin dəyişməsinə gətirib çıxardır (şəkil. 6.4.9). Hipotireoz üçün ümumi testosteron və estradiolun səviyyəsinin enməsi xarakterikdir. Bu proses, əsasən, seks-steroid əlaqələndirici qlobulinin plazma səviyyəsinin enməsi hesabına baş verir [110]. Bir çox müəlliflərin fikrincə, sərbəst, bioloji aktiv hormonların səviyyəsi normada qalır, bəzi tədqiqatlarda isə onların azalması qeyd olunur [111].

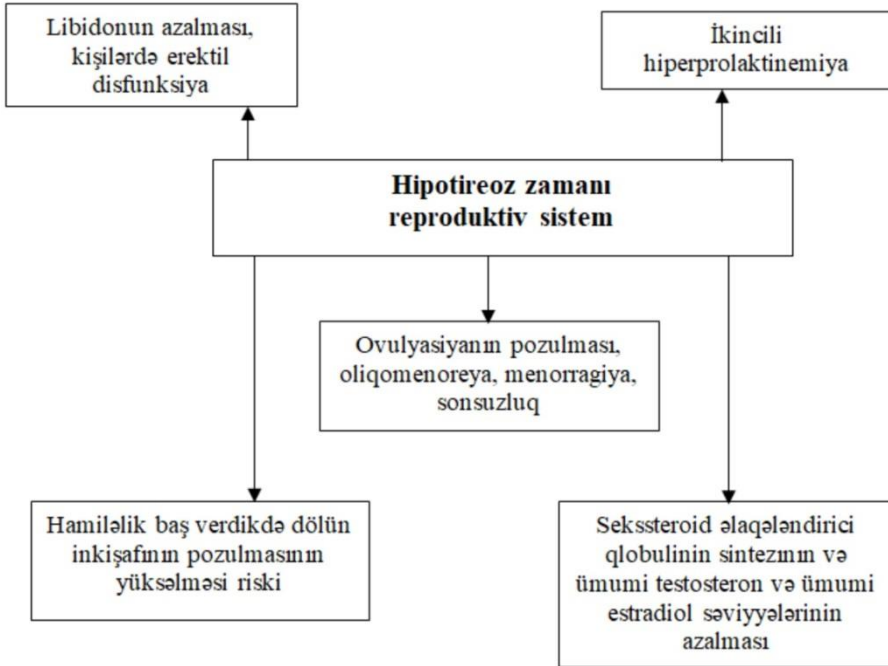
Estrogenlər qalxanabənzər vəziyə hipofiz tirotroflarının tirolibərinə tropizminin artması yolu ilə stimulaedici təsir göstərir [105,109]. Hipoestrogeniyada, əksinə, tirotrofların həssaslığının azalması baş verir, bu isə estrogen çatmamazlığı olan qadınlarda cərrahi menopauzada, tükənmiş yumurtalıqlar sindromunda, rezistent yumurtalıqlar sindromunda ikincili hipotireozun yaranmasına səbəb ola bilər [105].

Hipotireozda yumurtalıqların qonadotropinlərə həssaslığı azalır, estrogenlərin periferik metabolizminin pozulması baş verir: metabolizmin 2-hidroksilləşmədən keçən adi yolu əvəzinə və aktiv katexolestrogenlərin əmələ gəlməsi 16-hidroksilləşmə və estriolun sintezi, estrogenlərin daha aktiv fraksiyalarının əmələ gəlməsi baş verir. Estriol “keyfiyyətli” qayıdan əlaqəni qonadotropinlərin sekresiyasının rəqulyasiyasını təmin etmir, bu anovulyasiyaya, disfunksional uşaqlıq qanaxmalarına və ya aşkar hipotireozda hipoqonadotrop amenoreyaya səbəb olur. Xroniki anovulyasiya yumurtalıq androgenlərinin sekresiyasının artmasına səbəb olur. Cinsi steroidləri birləşdirən qlobulinin konsentrasiyasının azalması, sərbəst bioloji aktiv testosteronun səviyyəsinin artmasına gətirib çıxardır. Hipotireoz və hirsutizmin tez- tez yanaşı olması bununla əlaqədardır.

Birincili hipotireoz zamanı, hiperprolaktinematik hipoqonadizm üçün xarakterik olan simptomların tam spektri ilə (qalaktoreya, amenoreya) müşahidə olunan, ikincili hiperprolaktinemiya inkişaf edir [112]. Birincili hipotireozlu xəstələrin 1/3-də prolaktinin səviyyəsi orta yüksəlmiş olur [113]. Qanda tiroid hormonların konsentrasiyasının azalması mənfi əlaqə prinsipi ilə TSH, həm də TRH səviyyəsi artır. Öz növbəsində TRH təkcə TSH deyil, həm də PRL əmələ gəlməsini stimulyasiya edir. T₃ defisiti, LH rilizinq-faktorun nəbzli ifrazı üçün lazım olan dopaminin əmələ gəlməsini pozur. Birincili hipotireozun hiperprolaktinematik hipoqonadizmlə yanaşı olması Van Vika-Rossa-Gennes sindromu adlanır. Uzunmüddətli adenohipofiz tirotrofların və prolaktotrofların hipertrofiyasını əmələ gətirir, bunun nəticəsində hipofizin

“ikincili” adenoması yaranır. Levotiroksinlə əvəzedici terapiyası fonunda göstərilən dəyişikliklər əksinə inkişafa məruz qalırlar.

Hipotireoz zamanı libidonun azalması hər iki cinsdən olan xəstələrdə müşahidə olunur, kişilərdə erektil disfunksiya inkişaf edə bilər. Bir çox hallarda hipotirozlu yaşlı kişilərin spermoqrammasının tədqiqi zamanı hər-hansı bir dəyişikliklər aşkar olunmur [114].



Şəkil. 6.4.9. Hipotireoz zamanı reproduktiv sistem

Hipotireoz, o cümlədən subklinik, kifayət qədər çox hallarda qadın sonsuzluğuna səbəb olur. Sonsuzluqdan əziyyət çəkən qadınlarda, qalxanabənzər vəzin funksiyalarının pozğunluqlarının rastgəlməsi 2,48-38,3% intervalında təsadüf olunur [105,106]. Hipotireozun tezliyi sonsuzluğu olan qadınlarda tiroid pozğunluqlar strukturunda 78,4% çatır. Bununla belə, həm subklinik, həm də manifest hipotireoz zamanı fertillik çox vaxt saxlanılır. Lakin, belə hamiləlik dölün inkişafının pozulmasına və mamalıq ağırlaşmalarına böyük risk yaradır. Hipotireoz

zamanı reproduktiv yaşlı qadınların 77%-də menstrual sikl müntəzəm xarakter daşıyır, 23% qadında isə dismenoreyanın müxtəlif variantlarına rast gəlinir. Menstrual siklin pozulmalarından oliqomenoreya və menorragiya variantlarına daha çox rast gəlinir [115].

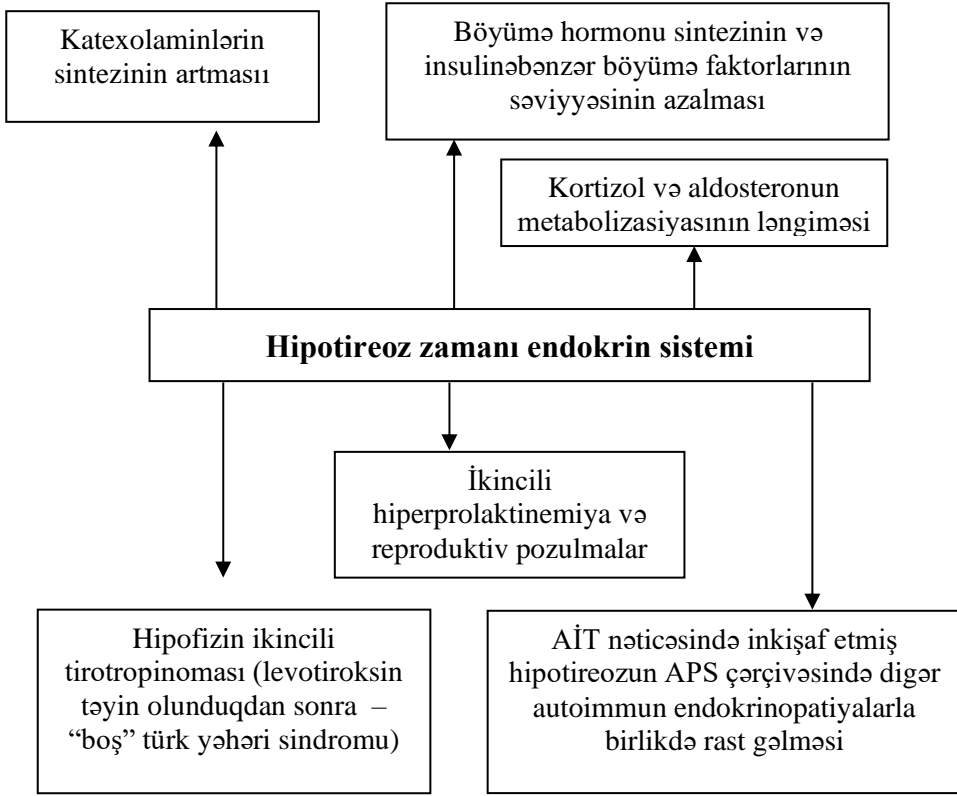
Reproduktiv yaşlı qadınlarda endometriyanın tədqiqi zamanı daha tez-tez proliferativ, daha az hallarda isə atrofik dəyişikliklər aşkar edilir. Proliferativ dəyişikliklərə daha tez-tez rast gəldiyində, demək olar ki, hipotireoz zamanı ovulyasiya pozulur və lüteinləşdirici hormonun (LH) sintezi zərər çəkir. Əgər, hipotireoz zamanı follikulyar sərbəst qonadotropinlərin sintez olunması ritmi dəyişmərsə, onda onların səviyyəsi çox zaman ovulyator pikə çatmırlar [116].

Qadın sonsuzluğu və menstrual tsiklin istənilən pozulmaları zamanı mütləq test kimi TSH səviyyəsinin müəyyən edilməsi tövsiyə olunmalıdır [117,118].

QBV normal funksiyasında köməkçi reproduktiv texnologiyalar proqramlarında (KRT) çox vacibdir, qeyd olunduğu kimi, QV qarşı anticisimlərin daşıyıcı tezliyi yüksək olan qadınlarda ekstrakorporal mayalanma (EKM) cəhdləri uğursuz olur. Son tədqiqatların göstəricilərinə görə, aşağı keyfiyyətli oositlər və anamnezində KRT proqramlarında uğursuz cəhdlər olan qadınlarda TSH səviyyəsi yüksək olur. Bəzi müəlliflərin fikrincə, TSH səviyyəsi KRT proqramlarının effektivliyinin proqnozunu təyin edir və tiroid hormonlarının oositlərin fiziologiyasında mühüm roluna şahidlik edir. İnduksiya edilmiş hamiləliyin erkən aylarında EKM sonra TSH xeyli artması və AT-TPO olan qadınlarda anticisimləri olmayanlarla müqayisədə sərbəst T_4 konsentrasiyasının azalması baş verir. Bu əsasda belə nəticəyə gəlmək olar ki, QBV qarşı anticisimləri olan qadınlarda induksiya edilmiş hamiləlik fonunda QBV kompensator imkanlarının azalması davam edir [105, 106]. EKM proqramlarında keçirilən maksimal sayda oositlər alınması hiperestrogenemiyaya səbəb olur. Sonuncu öz növbəsində bir neçə keçid uyğunlaşma reaksiyalarından sonra (qaraciyərdə tiroksinbirləş-

dirici qlobulinin məhsuldarlığının artması, sərbəst tiroid hormonlarının əlavə səviyyəsinin birləşməsi, nəticədə, sərbəst T₃ və T₄ fraksiyalarının azalması) TSH səviyyəsinin artmasına təsir edir. Bütün yuxarıda qeyd olunanlar QV hiperstimulyasiyasına aparır və bu da özünün ehtiyat imkanlarına təsir edir. Buna görə də induksiya edilmiş hamiləliyi və QV qarşı anticisimləri olan qadınlarda hətta QV funksional pozğunluğu olmadıqda belə hipotiroksinemiyanın inkişaf etməsi riski olur. Beləliklə, mama-ginekoloqlar və endokrinoloqlar üçün əsas məsələlərdən biri hamiləliyin planlaşdırılması mərhələsində QV funksional pozğunluğunun aşkar edilməsidir.

Endokrin vəzilər. Uzunmüddətli kompensasiya edilməmiş birincili hipotireoz zamanı, hipofizin ikincili tiotropinomasının inkişafı ilə tireotrofların hiperplaziya inkişaf edə bilər (şəkil. 6.4.10). Makroadenomanın inkişafı haqqında olduqca nadir hallarda danışıla bilər. Tireotrofların hiperplaziyası kimi, o da hipotireozun dayanıqlı kompensasiyası fonunda kiçilir və əksinə inkişafa məruz qala bilər [119]. Qeyriadekvat kompensasiya olunmuş birincili hipotireoz zamanı tiroid hormon preparatları vasitəsilə TSH-ın səviyyəsini uzun müddət normallaşdırmaq mümkün olursa, bu ağırlaşmanın inkişafından şübhələnmək lazımdır. Bu halda hipofizin MRT müayinəsinin aparılması məqsədə uyğundur. Birincili hipotireoz zamanı insulin hipoqlikemiyasına cavab olaraq, böyümə hormonunun (BH) sekretor reaksiyasının azalması qeyd olunur və bu da hipotalamusun somatostatinerjik tonusunun güclənməsi ilə əlaqədardır [120]. Nəticədə, insulinəbənzər böyümə faktorlarının (IGF-1 və IGF-2) və həmçinin, onları əlaqələndirən zülalların (IGFBP-1 və IGFBP-3) səviyyəsinin azalması hipotireoz üçün səciyyəvi olur. Bunlar kompleks olaraq, anadangəlmə hipotireoz zamanı böyümə və inkişafın pozulmasında müəyyən əhəmiyyət daşıyırlar. Əvəzedici terapiya fonunda göstərilən dəyişikliklər normallaşır [121]. Həmçinin hipotireoz zamanı böyrəküstü vəzilərin qabığının funksiyası da əhəmiyyətli dərəcədə pozulur.



Şəkil. 6.4.11. Hipotireoz zamanı qan sistemi və hemostaz.

Hipotireoz zamanı, qanaxma müddətinin uzanması, trombositlərin adgeziv xüsusiyyətlərinin azalması, Villebrant və VIII faktorların plazma səviyyələrinin azalması hemostazın pozulmalarının daha çox rast gəlinən dəyişikliklərdir [126]. Hesab olunur ki, hipotireoz zamanı fibrinoloji aktivlik, bir qayda olaraq, bir qədər yüksək olur. Bununla belə, bir sıra tədqiqatçılar əks fikirli nəticələr əldə etmişlər. Bu da, öz növbəsində hipotireoz zamanı hemostazın dəyişikliklərində bir tərəfdən ümumi və dolğun bir fikrin olmadığını, digər tərəfdən isə bu dəyişikliklərin böyük kliniki əhəmiyyət daşımadığını göstərir. Orta ağırlıqlı hipotireoz üçün fibrinoloji aktivliyin azalması, ağır hipotireoz üçün isə yüksəlməsi səciyyəvidir [127].

Natori J. et al. [128] təcrübi tədqiqatlarda yaraların sağalmasını öyrənərkən, göstərmişlər ki, hipotireoz zamanı yaranın sağalmasının proliferativ fazasında IV tip kollagenin və hidrokisprolinin sintezi azalır. Bu da yaranın sağalmasını əhəmiyyətli dərəcədə gecikdirir. Hipotireoz zamanı inkişaf edən meno- və metrorragiyaların patogenezdə bu dəyişikliklər müəyyən mənə daşıya bilər.

6.5. KLİNİK ŞƏKLİ

Hipotireozun klinikası tireoid hormonların çatışmazlığının müddəti və ifadə olunma dərəcəsindən, həmçinin xəstənin yaşından və onda yanaşı gedən xəstəliklərin olmasından asılı olaraq əhəmiyyətli dərəcədə dəyişir. Hipotireoz nə qədər tez inkişaf edərsə (məsələn, QBV-nin cərrahi yolla götürülməsindən sonra), bir o qədər aydın kliniki təzahürlərlə müşahidə olunur. Digər tərəfdən, hətta eyni ağırlıqlı və müddətli hipotireozda belə kliniki şəkil olduqca fərdi ola bilər. Yəni, bir tərəfdən tamamilə aydın hipotireozun heç bir kliniki təzahürləri olmur və təsadüfən aşkar olunur, digər tərəfdən isə subklinik hipotireozlu bəzi xəstələr hipotireoz üçün xarakterik olan çoxlu şikayətlər edə bilər.

Hipotireozun bir çox simptomları olduqca aşağı diaqnostik həssaslıq göstərir və onlardan heç biri patonomik deyildir.

Hipotireozun diaqnostikası üçün kliniki şəklin məlumatları ikinci dərəcəli əhəmiyyət daşıyır. Hormonların müəyyən olunmasının müasir üsullarının inkişaf etməsi və subklinik hipotireoz anlayışının əmələ gəlməsi hipotireozun klinik sindrom kimi klassik təyinatını müəyyən mənada tam qanunauyğun etmir. Belə ki, subklinik hipotireozu laborator-klinik olaraq aşkar etmək olar. Xəstələrin üzü “maska formasında”: göz qapaqları yarıörtülmüş şəkildə, üzü bəyaz-sarı rəngdə olur, üzü “qoca” şəxsləri xatırladır. Xəstə öz yaşından daha qoca görünür. Qısa müddətdə yaranan hipotireozlu gənc qadınlar və qızlar isə istisna təşkil edir. Soyuq, baxış və kasad mimika xarakterikdir; gözləri parıl-

dayır və periorbital şişkinlik fonunda onlarda “göz yaşının dayanması” hissi oyanır. Bəzən hipotireozlu xəstələrin üzünü Parkinson xəstəliyi, akromeqaliya, xaraktertik şişkin və sarı bəyazlıq səbəbindən isə xroniki böyrək çatışmazlığı olan xəstələrin üzü ilə müqayisə edirlər.

Ağır hipotireoz üçün nitqin yavaşması xarakterikdir; bəzən elə fikir yaranır ki, dili dolaşır. Qırtlağın selikli qişasının şişkinliyi aşağı səs tembri və ya xırıltılı tembrlər aşkar olunur. Xəstə ayrı-ayrı sözləri söyləyərkən fasilələr edir və müəyyən səydən sonra onları daha aydın tələffüz edir. Nitqin bu cür yavaşmasını bəzən sərxoşun nitqi ilə müqayisə edirlər. Bir çox xəstələr daha tez danışmaq istədiklərini, lakin onlarda bunun alınmamasından şikayət edirlər. Klassik olaraq, hipotireoz zamanı dilin şişkinliyi, onda dişlərin izinin qalması göstərilir. Lakin bu simptom akromeqaliya zamanı olduğu kimi ifadə olunmur. Yevstax borusunun selikli qişasının şişkinliyi eşitmənin bir qədər zəifləməsi ilə təzahür edə bilər ki, buna da xəstələr nadir hallarda diqqət göstərirlər.

Epidermal sindrom olduqca xarakterikdir. Onun bəzi təzahürləri öz əhəmiyyətinə qadınlar üçün ön plana çıxır. Başda saçların seyrəlməsi, bəzən isə bunun nəzərə çarpacaq dərəcədə baş verməsinin tipik təzahürüdür. Bu zaman saçlar quru, sınıq olur və hətta adi darıma zamanı böyük miqdarda tökülür. Qaşlar və kirpiklər də seyrəlir. Qaşlar lateral tərəfdən seyrəlir və tökülür (kraliça Anna simptomu). Qaşların bu cür, hətta tam tökülməsinə qədər, seyrəlməsinə hipotireozu olmayan yaşlı qadınlarda da rast gəlmək olar. Kişilərdə isə hipotireoz zamanı böyümə yavaşdır və saqqal və bıqlarda seyrəlmə baş verir.

Bəzi qadınlar, saçların nə vaxtdan tökülməyə başladığını dəqiq söyləyə bilirlər. Qeyd etmək ki, əsas şikayət kimi başda saçların seyrəlməsi şikayətini endokrinoloq çox eşidir. Belə xəstələrin çoxunda QBV-nin müayinəsində hər hansı patologiyayı aşkar etmək isə mümkün olmur.

Epidermal sindromun digər təzahürünün əsasında epidermin buynuzlaşmasının pozulması və qabıqlanması durur. Bəzən üzü müəyinə edərkən dərinin kobudlaşmasını da görmək olur. Ayrı-ayrı çox nadir hallarda hiperkeratoz yayılmış olur və ifadə olunma dərəcəsinə görə ixtioza yaxınlaşır. Hiperkeratozun təzahürləri arasında Ber simptomu və ya “çirkli dirsəklər” simptomu daha çox tanınmışdır. Buna səbəb dirsəklərdə dərinin ifadə olunmuş hiperkeratozudur. Bu nahiyələrdə dərinin hiperkeratozu hətta sağlam şəxslər, həmçinin uşaqlar üçün də xarakterikdir.

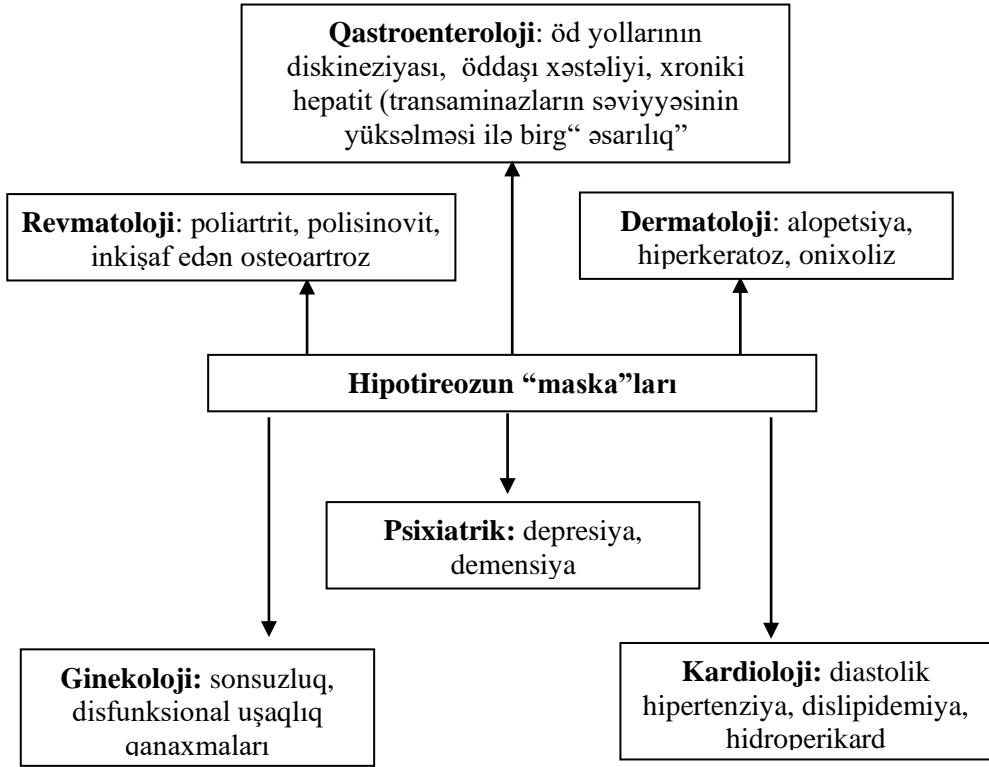
Hipotireoz əsasən yaşlı və qoca qadınlarda üstünlük təşkil edir. Bu xəstələrdə hətta ağır hipotireozun klinik şəklini təsvir etdikdə belə, onun simptomlarını orqanizmin qocalması ilə əlaqədar olan təbii quruluşundan ayırmaq praktiki olaraq mümkün olmur.

Hipotireozu olan xəstələr soyuğa davamsızlıqdan şikayət edirlər. Hipotireoz üçün xarakterik olan soyuğa davamsızlıq həm maddələr mübadiləsi səviyyəsinin ümumi azalması, həm də periferik vazokonstriksiya ilə əlaqədardır. Hipotermiya ağır hipotireoz və miksedematoz koma üçün xarakterikdir; hipotermiyanın əks tərəfi infeksiyon xəstəlikləri zamanı titrətmənin olmaması sayıla bilər. Mübadilə-hipotermik sindroma aterogen hiperlipidemiyanı və bir sıra digər təzahürləri aid edirlər.

Hipotireoz zamanı psixikanın və ümumi əhvalın dəyişməsi depressiya simptomlarının əlamətləridir. Xəstələr bir qayda olaraq, məyusdurlar və praktiki olaraq həmişə bunun üçün özləri hər hansı bir səbəb tapırlar. Bir sıra xəstələr öz vəziyyətlərini təsvir edərkən elə bil “məni söndürüblər”, “istəyirəm uzanım və heç nə barəsində düşünməyim” söyləyirlər; bununla belə əvəzedici terapiyaya başladıqdan bir neçə həftə sonra “özümə gəlməyə başlayıram” deyirlər. Ağır hipotireoz üçün yaddaş pozulması, düşünmə proseslərinin gecikməsi və emosional düşkünlük xarakterikdir. Tireotoksikoz emosiya və həyəcanlarla nə qədər zəngindir, hipotireozda əksinə olur. Ədəbiyyatda ağır psixi

dəyişikliklər və miksedomatoz deliriya haqqında çoxlu məlumata rast gəlmək olar. Onların nəticəsində xəstələr səhvən psixiatrik klinikaya yerləşdirilirlər [129].

Hipotireoz zamanı patognomonik simptom və dəyişikliklər olmadığı üçün sonuncu çox vaxt digər patologiya kimi qəbul olunur (şəkil. 6.5.1).



Şəkil. 6.5.1. Hipotireozun "maska"ları

Hipotireoza azca da olsa şübhə doğuran simptomlar olduqda, xəstəyə qanda TSH səviyyəsinin yoxlanılmasına göstəriş olur. Bu xüsusilə 35-40 yaşdan yuxarı qadınlara aiddir.

Kardioloji əlamətlər daha çox hipotireoz üçün deyil tireotoksikoz üçün xarakterikdir, lakin bununla belə hipotireoz zamanı da onun öz

xüsusiyyətləri var. Birincisi, hipotireoz üçün daha çox hipertenziya deyil, arterial hipotenziya səciyyəvidir.

Hiperxolesteriyemiya və dislipidemiya əhali arasında yeni yayılmışdır və hipotireozlu xəstələrin çoxunda da rast gəlinir. Məhz aterosogen dislipidemiyanın inkişafının olması, hətta subklinik hipotireoz zamanı belə, əvəzedici terapiyanın təyin edilməsinin arqumentlərindən biri sayılır. Belə fikir də vardır ki, dislipidemiyanın aşkar edilməsi, xüsusilə də qadınlarda TSH səviyyəsinin yoxlanılmasına əsas verir.

Hipotireozun “kardioloji maska”-sının bir variantı da “aydın olmayan” genzli perikard ekssudatıdır. Perikard və plevral ekssudatın olması çox vaxt ifadə olunmuş hipotireoza işarədir və bu zaman, adətən, bir çox digər simptomlar da olur.

Hipotireozun “respirator maska”ları arasında yuxuda apnoe sindromunu, “aydın olmayan” genzli plevral ekssudat, səsin boğuşluğunu şərtləndirən “xroniki laringiti” yada salmaq olar. Yuxuda apnoe sindromun yalnız hipotireozla şərtlənir. Bu sindrom ifadə olunmamış piylənməsi olan şəxslərdə çox nadir hallarda inkişaf edir və o, praktiki olaraq heç vaxt tam aydın şəkildə hipotireozun əlaməti olmur. Beləliklə, hipotireoz, sonda yuxuda tənəffüs pozulmalarına gətirən dəyişiklikləri ağırlaşdırır ya da dekompensasiya edir.

Mədə-bağırsaq traktı tərəfdən olan “maska”-lar kifayət qədər çoxdur. Bunlar ən sadə variantlar da ola bilər, məsələn, xroniki qəbizlik və daş əmələ gəlməsi ilə öd yollarının diskineziyası. Qaraciyər transaminazalarının səviyyəsinin yüksəlməsi ilə dərinin saralması və iştahanın olmaması kəskin və xroniki hepatiti xatırlada bilər.

Tipik “nevroloji maska” – tunel sindromlarıdır: karpal kanalın sindromu, kiçik baldır siniri kanalının sindromu və sairə. Bu dəyişikliklərə ümumi populyasiyada kifayət qədər çox rast gəlinir, lakin onlara TSH səviyyəsinin müəyyən edilməsinə olan göstərişlərdən biri kimi baxılmalıdır. “Nevroloji maskalarla” “dayaq-hərəkət” maskaları bir-

birini xatırladır: poliartrit, poliartralgıyalar, polisinovit, inkişaf edən osteoartroz.

"Ginekoloji maskalar" hipotireozun sevimli maskalarıdır. Aşkar hipotireoz zamanı menstrual siklin müxtəlif pozulmalarına çox tez-tez rast gəlinir: amenoreya, polimenoreya, hipermenoreya, menorragiya, disfunktional uşaqlıq qanaxmaları. Qadın sonsuzluğu zamanı TSH-ın səviyyəsinin müəyyən edilməsi vacib müayinə alqoritminə daxildir. Bununla belə, sonsuzluq hipotireozun mütləq nəticəsi deyil, ona ginekoloqa müraciət edən təsadüfi müayinə olunmuş hamilə qadınların 2%-də rast gəlinir.

Dəmir preparatları ilə müalicə olunmayan hipoxrom anemiya tipik "hematoloji maskadır".

6.5.1 cədvəldə hipotireozun müxtəlif simptomlarının rastgəlmə tezliyi göstərilmişdir. Növbəti dəfə, bu simptomların aşağı diaqnostik dəyəərə malik olduqları, yəni onlara nəzarət qrupunda da rast gəlinədiyi və onlardan heç birinin müayinə edilmiş hipotireozlu xəstələrin bütünlüklə hamısında aşkar olunmaması nümayiş etdirilir.

Cədvəl 6.5.1.

Hipotireoz simptomlarının rastgəlmə tezliyi [133]

Simptomlar və təzahürlər	Birincili hipotireoz (n=100), %	İkincili hipotireoz (n=15), %	Sağlam şəxslər (n=100), %
Zəiflik	98	100	21
Quru dəri	79	47	26
Kobud dəri	70	7	10
Letargiya	85	80	17
Nitqin ləngiməsi	56	67	7
Göz qapaqlarının şişkinliyi	86	40	28
Soyuğa davamsızlıq	95	93	39

Tər ifrazının azalması	68	80	17
Soyuq dəri	80	60	33
Dilin qalınlaşması	60	20	17
Üzün şişkinliyi	95	53	27
Saçların kobudlaşması	75	40	43
Dərinin bəyazlığı	50	87	-
Yaddaşın pozulması	65	67	31
Qəbizlik	54	33	10
Çəkiddə artım	76	47	36
Saçların tökülməsinin artması	41	13	21
Dodaqların bəyazlığı	50	-	-
Periferik şişkinliklər	57	0	2
Səsin xırıldaması	74	33	18
Anoreksiya	40	-	15
Əsəbilik	51	53	42
Menorragiya	33	-	-
Eşitmədə zəiflik	40	26	15
Tremor	23	13	20
Perikardial ağrılar	16	7	9
Çəkinin azalması	9	26	23
Dırnaqların kövrəkliyi	41	13	20
Depressiya	60	73	41
Əzələ zəifliyi	61	73	21
Əzələlərdə ağrılar	36	13	17

Oynaqlarda ağrılar	29	26	24
Paresteziyalar	56	13	15
İstiyə dözümsüzlük	2	0	12
Hərəkətin azalması	73	60	14
Ekzoftalm	11	0	4
Qaşların seyrəkliyi	81	80	58

6.5.2 cədvəldə hipotireozu olan şəxslərdə müxtəlif simptomların həssaslığı və spesifikliyinin analizi verilmişdir. Cədvəldə verilmiş hipotireozun klassik simptomları nisbətən yüksək diaqnostik spesifikliyə malik olsalar da, onların həssaslığı olduqca aşağı (2,9–28,3%) olmuşdur [130].

Cədvəl 6.5.2

Hipotireozun simptomlarının həssaslığı və spesifikliyi.

Kolorada populyasiya tədqiqatının verilənlərinin analizi [134]

Simptom	Həssaslıq, %	Spesifiklik, %
Daimi simptomlar		
Xırıltılı səs	6,7	94,5
Alçaq səs	9,2	88,5
Obstipasiya	7,9	93,1
Yenidən yaranmış simptomlar		
Xırıltılı səs	5,5	95,0
Alçaq səs	2,9	97,6
Dəridə quruluğun əmələ gəlməsi	28,3	74,7
Soyuğa davamsızlığın əmələ gəlməsi	14,6	88,2

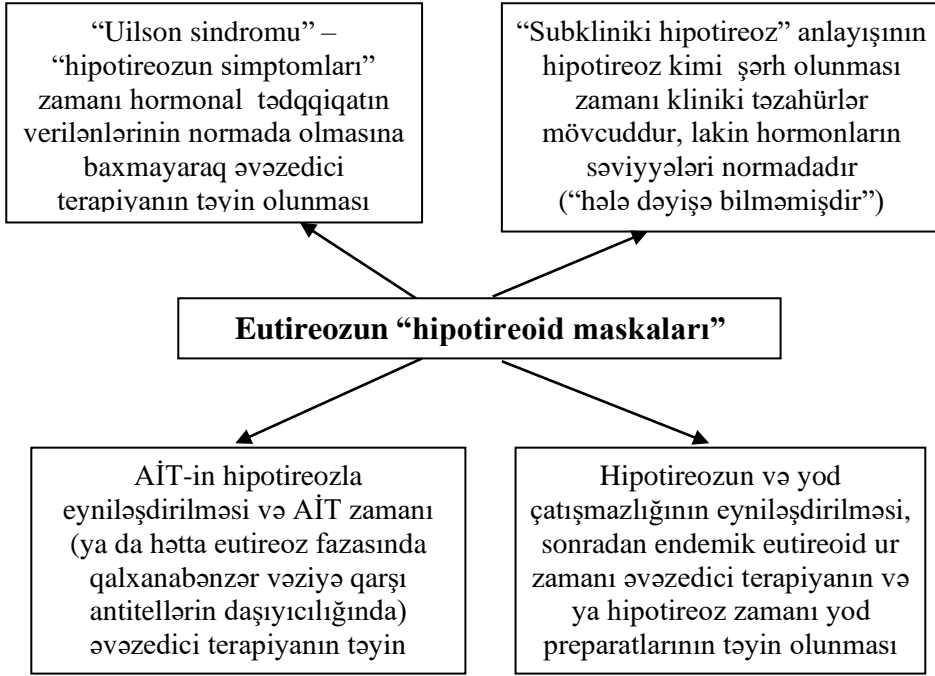
Zəifliyin inkişaf etməsi	18,3	84,0
Göz qapaqlarının şişkinliyi	11,3	90,2
Əzələ qıç olmalarının əmələ gəlməsi	17,6	84,9
Əzələ zəifliyinin artması	2,2	81,5
Qəbzliyin əmələ gəlməsi	6,1	95,0
Düşünmə qabiliyyətinin azalması	22,3	81,5
Yaddaşın zəifləməsi	24,5	79,1

Kliniki tətbiq üçün hipotireoz simptomlarının bir çox alqoritmləri təklif olunmuşdur. Bunlar kliniki diaqnostikanı müəyyən dərəcədə daha da obyektiv etməyə imkan verirlər. Lakin onlardan heç biri geniş tətbiq tapmamışdır, çünki alqoritmlərdən istifadə olunması klinik şəklın məlumatlarına əsasən hipotireoz diaqnozunun qoyulması ehtimalını yalnız 15-19% artırır [131].

Eutireozun “hipotireoid maskası” (şəkil. 6.5.2). Hər hansı bir klinik əlaməti qalxanabənzər vəzinin xəstəliyi ilə əlaqələndirmək düzgün deyil.

TSH-ın çox həssas göstərici olduğunu diqqətdən qaçıрмаq olmaz. O, tireoid hormonların səviyyəsinin minimal dinamikasında belə dəyişir [132]. Məsələn, sərbəst T₄-ün səviyyəsinin 20 pmol/l-dən 14-ə enməsi TSH-ın sintezinin olduqca əhəmiyyətli dərəcədə artmasına gətirib çıxardır.

Anticisimlərin daşıyıcılığı geniş yayılmış populyasiyada və bu birincili hipotireozun inkişafının risk faktoru sayılır.



Şəkil. 6.5.2. Eutireozun “hipotireoid maskaları” yayılmışdır

Tez-tez əks vəziyyətlə rastlaşmalı oluruq İlkin diaqnostika anında AİT nəticəsində artıq tam aşkar hipotireoz yer alır. Lakin onun diaqnozunda paradoksal şəkildə yalnız sonuncunun adı çəkilir. Bir qayda olaraq, belə xəstə tireoid hormon preparatları ilə müalicə alır və bu fonda xəstədə dövri olaraq QBV-yə qarşı dövr edən anticisimlərin səviyyəsinin müəyyən olunması aparılır. Həm həkim, həm də xəstə özü bu vəziyyətdə anticisimlərin səviyyəsinə TSH-in səviyyəsindən daha çox əhəmiyyət verirlər. Analoji olaraq, bəzən “AİT-in müalicəsi məqsədilə xəstələr levotiroksin əvəzedici terapiyasını almışlar” ifadəsinə rast gəlirik.

Aydındır ki, AİT-in bu və ya digər risk dərəcəsi ilə özü ilə gətirdiyi yeganə problem hipotireozdur. Əgər xəstədə hipotireoz artıq inkişaf edibsə, o zaman onun yaranması səbəbindən asılı olmayaraq ona əvəzedici terapiya göstərişdir. Beləliklə, artıq manifest olunmuş hipotireoz

tireozu olan xəstədə keçmişdə AİT olması faktının aşkar edilməsi onun müalicəsinə praktiki olaraq heç bir təsir göstərməyəcəkdir. Necə ki, levotiroksinlə əvəzedici terapiya, genezindən asılı olmayaraq, tireoid hormonların çatışmazlığını əvəz edir və hipotireozu səbəb olan xəstəliyi müalicə etmir.

Orta və mülayim yod çatışmazlığı hipotireozun inkişafına səbəb ola bilməz və bu ərazilərdə yaşayanlarda TSH və tireoid hormonlarının səviyyəsi normal yod təchizatı ərazilərində yaşayan şəxslərdən az fərqlənirlər. Bundan başqa, ur – yod çatışmazlığı şəraitində hipotireozun qarşısını almaq üçün onun tireoid hormonlarla təchiz olunmasına yönəldilmiş kompensator bir reaksiyasıdır. Yod çatışmazlığı ilə hipotireozun eyniləşdirilməsindəki sonrakı addımları belə təsəvvür etmək olar: bir tərəfdən bu, endemik diffuz eutireoid ur zamanı əsas müalicə üsulu kimi tireoid hormon preparatlarının təyin edilməsi ola bilər, halbuki bu problemi çox vaxt yod preparatları ilə daha asan və etibarlı həll etmək mümkündür; digər tərəfdən isə bu, hipotireozun müalicəsi məqsədilə yod preparatlarının təyin olunması da ola bilər ki, bu da özü özlüyündə xəstə üçün təhlükəsiz deyildir.

Beləliklə, hipotireoz aşkar olunmuş və subkliniki olur. Bu anlayışlardan hər biri sərt ümumi qəbul olunmuş tərifdir və o, laborator göstəricilərin tam müəyyən edilmiş dəyişikliklərini nəzərə alır.

Yenidoğulmuşlarda və uşaqlarda həyatın birinci ayında, anadangəlmə hipotireozun tipik klinik şəkli, o zaman diaqnoz qoyulması daha mühümdür və yalnız 15% halda müşahidə olunur. Xəstəliyin daha tipik əlamətlərinə erkən postnatal dövrə aiddir: müddətli hamiləlik (3500 q artıq); şişkin sifət, dodaqlar, göz qapaqları, yarımçıq ağız enli və “yayılmış” dil; körpücüküstü çuxurlarda sərt “yastıqcıqlar” şəklində, əllərin, ayaqların arxa səthində lokalizə olunmuş ödemlər, müddəti yetişmiş hamiləliyə uyğun yetişməzlik əlamətləri; ağırlaşmış, qışqırarkən alçaq, kobud səs; mekoniumun gec ayrılması; göbək bağının gec ayrılması, göbək yarasının pis epitelizeasiyası; uzanmış sarılıq.

Sonralar, həyatın 3-4 ayında, əgər müalicə başlamayıbsa, xəstəliyin digər kliniki simptomları aşkara çıxır: iştahanın azalması, çətinləşmiş udma, bədən kütləsinin pis artması; meteorizm, qəbizlik; dəri örtüklərinin quruluğu, avazıması, qabıqlanması; hipotermiya (soyuq əllər və ayaqlar); sının, quru, zəif saçlar; əzələ hipotoniyası.

Həyatın 6-cı ayından sonra getdikcə artan psixomotor, uşağın fiziki inkişafının ləngiməsi, dişlərin gec çıxması, boy sürətinin proqressivləşən ləngiməsi (boy sürətinin 1 SD aşağı olması (xronoloji yaşda >1 il), müvafiq xronoloji yaş və cins üçün, alçaq boyluluq (boy 3-cü persentildən aşağı və ya 2 standartdan aşağı (<-2,0 SDS), bədən proporsiyalarının xondrodistrofiklərə yaxın olması «yuxarı/aşağı seqment» əmsalı normal dəyərlərdən çoxdur), üz skeletinin inkişafdan geri qalması (geniş çökmüş burun çəpəri, hipertelorizm, əmgəklərin gec bağlanması), bel lordozlu duruş, çıxıntılı ombalar və yarım bükülü dizlər aiddir. Dişlərin çıxması və dəyişməsi gecikir. Belə uşaqlarda kardiomeqaliya, ürək tonlarının karlılığı, AT azalması, nəbz təzyiqinin aşağı düşməsi, bradikardiya aşkar olunur. Uşaqlarda birinci aydan nəbz tezliyi normal ola bilər. Alçaq, kobud səs, tez-tez burun- dodaq üçbucağının sianozu qeyd edilir.

6.6. DİAQNOSTİKA

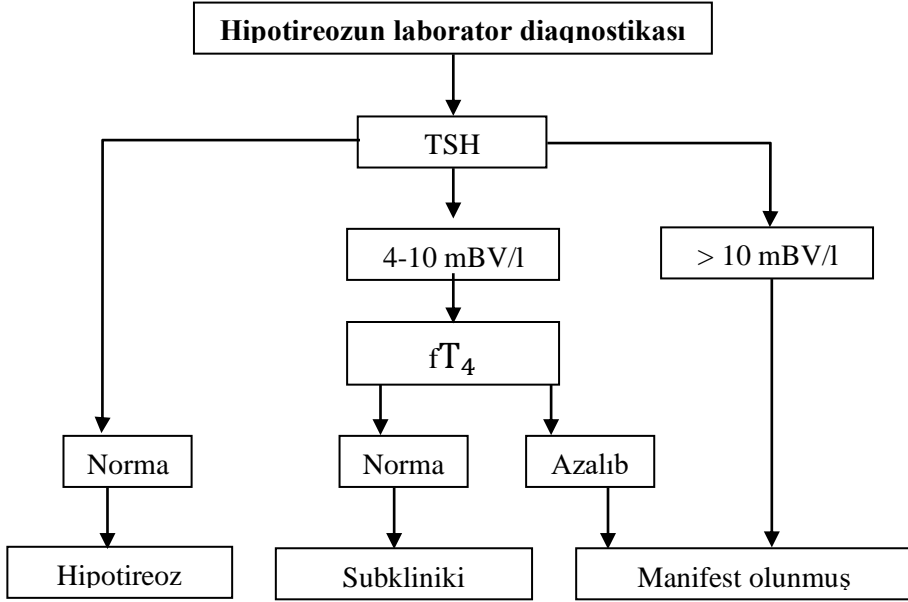
LABORATOR DİAQNOSTİKA

Hipotireozun müasir diaqnostikasının əsasında qanda TSH-ın və sərbəst T₄-ün səviyyəsinin müəyyən olunması durur. Əsas əhəmiyyət TSH-ın müəyyən olunmasına verilir. Sərbəst T₄-ün səviyyəsinin müəyyən olunması vacibdir, hipotireozun diaqnostikası məqsədilə T₃-ün səviyyəsinin tədqiq olunması isə göstəriş deyil. Birincili hipotireozun laborator diaqnostikasının prinsipləri TSH-T₄ sistemindəki fizioloji

münasibətlərin aydınlaşdırılmasına əsaslanır və onlar aşağıdakılarla xarakterizə olunur:

1. TSH-in adenohipofizlə və T_4 -ün QBV ilə sintezi əks əlaqə asılılıqla xarakterizə olunur [135]. Yəni, T_4 -ün səviyyəsinin artıq minimal azalması zamanı, laborator üsullarla bu hələ hiss olunmasa da, TSH səviyyəsinin xeyli yüksəlməsi baş verir. Subkliniki hipotireoz haqqındakı təsəvvürlər bu prinsip üzərində qurulur.
2. TSH-in səviyyəsi T_4 -ün dəyişən səviyyəsini təqribən iki ay ərzindəki müddəti əks etdirir. Bununla əlaqədar olaraq, T_4 -ün səviyyəsinin enməsinə yönəlmiş ümumi meyl TSH-in səviyyəsinin yüksəlməsinə gətirəcəkdir.

Hipotireozun tədricən inkişaf etməsi zamanı əvvəl daha həssas göstərici olan TSH-in səviyyəsinin yüksəlməsi baş verir. Bu fenomen (sərbəst T_4 -ün normal səviyyəsi zamanı TSH-in səviyyəsinin yüksəlməsi) subkliniki hipotireoz kimi qeyd edilir. QBV-nin funksiyasının sonrakı azalması (hipotireozun bu cür tədricən inkişaf etməsi xroniki AİT üçün xarakterikdir) qanda T_4 -ün səviyyəsinin düşməsi ilə müşayiət olunur. Hipotireozla şübhə olduğu zaman, xəstəni yalnız TSH səviyyəsinin müəyyən olunmasına göndərmək kifayətdir; əgər bu göstərici normada olarsa ya da 10 mMVah/l-dən aşağı olarsa bir çox hallarda sonrakı hormonal müayinəyə göstəriş olmur: birinci halda QBV-nin funksiyası pozulmamış, ikinci halda isə birincili hipotireoz yer almışdır. TSH səviyyəsinin sərhəddə artması (4-10 mVah/l) zamanı subkliniki hipotireozun diaqnostikası məqsədlə sərbəst T_4 -ün səviyyəsinin müəyyən olunması göstərişdir (şəkil. 6.6.1).



Şəkil. 6.6.1. Birincili hipotireozun laborator diaqnostikasının sxemi

Qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin laborator diaqnostikasi üzrə beynəlxalq vəsaitdə (İnternational thyroid testing guidelines – ITTG) hormonal tədqiqatı tamamlamaq məqsədilə (dəyişmiş TSH zamanı T_4 -ün səviyyəsinin müəyyənləşdirilməsi) qan zərdabı nümunələrinin laboratoriyada nəticələr alındıqdan sonra azı bir həftə ərzində saxlamaq tövsiyə olunur.

Ümumi T_4 -ün səviyyəsinin müəyyən olunması (zülalla əlaqəli + sərbəst bioloji aktiv hormon) daha az diaqnostik əhəmiyyət daşıyır.

Hipotireoz zamanı T_3 -ün səviyyəsinin enməsi sərbəst T_4 -ün səviyyəsinin enməsindən sonra baş verir. T_4 T_3 üçün prohormondur, sonuncu isə daha yüksək bioloji aktivliyə malikdir. Hipotireoz zamanı, TSH-ın artan stimulyasiyası fonunda, QBV T_3 -ü normada olduğundan nisbətən daha çox sintez edir. Göstərilmişdir ki, qeyri-fizioloji TSH yüksək dərəcədə məhz T_3 -ün sintezini, bundan başqa T_4 -ün T_3 -ə tireoid

5^1 -monodeyodlaşdırılmasını da stimullaşdırır [136]. Hipotireozlu xəstələrdə TSH-in səviyyəsinin yüksəlməsi və T_4 -ün səviyyəsinin enməsi ilə birgə T_3 -ün səviyyəsinin normada olması, bəzi hallarda isə bir qədər də yüksək olması halı məhz bu faktla izah olunur. Sintez olunan T_3 -ün 80%-dən çoxu T_4 -ün periferik deyodlaşması hesabına əmələ gəldiyindən, periferik toxumalar da həmçinin, hipotireozdan “xilas olaraq” T_4 -ün daha aktiv hormonal konversiyasını intensivləşdirirlər [137].

T_3 -ün səviyyəsinin izah olunması zamanı nəzəri olaraq çəşqınlığa gətirən daha bir vəziyyət “eutireoid patologiya” kimi tanınan sindromdur. Birgə gedən ağır xəstəliklər zamanı (postinfarkt dövrü, ağır infeksiyalı patologiya, dekompensasiya olunmuş şəkərli diabet tip 1 və b.) T_4 -ün T_3 -ə periferik deyodlaşması pozula bilər. Ağır patologiya zamanı T_4 -ün T_3 -ə konversiyasının pozulması enerjinin “saxlanması”nı təmin etməyə və katabolik prosesləri bir qədər yavaşıtmağa yönəlmişdir. “Eutireoid patologiya” sindromunun daha tez-tez rast gəlinən forması məhz, normal TSH və T_4 fonunda, T_3 -ün səviyyəsinin təcrid olunmuş enməsidir (aşağı T_3 sindromu). Bu fenomenin hipotireoza aidiyyəti yoxdur və xüsusi korreksiya tələb etmir. Reanimasiya və intensiv terapiya şöbələri şəraitində QBV-nin funksiyasının tədqiq olunmasından maksimal dərəcədə uzaqlaşmaq lazımdır. Birinci növbədə bu paralel olaraq çoxlu sayda dərman preparatlarının təyini ilə bağlıdır. Çünki onlar, tireoid hormonların mübadiləsinə müdaxilə edə və/və ya analizlərin cavabını dəyişə bilərlər.

Beləliklə, T_3 -ün səviyyəsinin diaqnostika və həmçinin hipotireozun müalicəsinə nəzarət məqsədilə tədqiq olunmasının mənası yoxdur. 6.6.1-ci cədvəldə QBV-nin funksiyasının pozulmasının laborator diaqnostikası zamanı daha çox rast gəlinən vəziyyətlər öz əksini tapmışdır.

QBV-nin funksiyasının pozulmasının laborator diaqnostikası

Laborator məlumatlar	Kliniki şərh
TSH normada	QBV-nin funksiyasının pozulması yoxdur. Buna nadir hallarda kənarlaşmalara ikincili hipotireoz zamanı rast gəlinir, hansı ki, bir sıra hallarda (həmişə olmur) TSH-ın normal səviyyəsi fonunda keçir. TSH-ın təcrid olunmuş çatışmazlığına tibbi kazuistik hal kimi baxıldığından, böyüklərdə TSH-ın normal səviyyəsi fonunda ikincili hipotireoza yalnız hipotalamo-hipofizar patologiyası olan şəxslərdə şübhələnmək olar (sərbəst T_4 -ün səviyyəsinin müəyyən olunması aparılmalıdır): hipofizin makroadenomaları zamanı və neyrocərrahi müdaxilələrdən sonra.
TSH yüksəlmişdir, T_4 azalmışdır	Aşkar birincili hipotireoz
TSH yüksəlmişdir, T_4 normadadır	Subkliniki hipotireoz
TSH azalmışdır, T_4 azalmışdır	Mərkəzi (ikincili) hipotireoz. Belə vəziyyət qanunauyğun olaraq, öncədən baş vermiş tireotoksikozdan sonra, yaxın zamanda və sürətlə inkişaf etmiş birincili hipotireoz halında yer alır. Bu cür göstəriciləri praktiki olaraq həmişə tireotoksikoz səbəbindən təyin olunmuş tireostatiklərin dozadan artıq qəbulu zamanı müalicənin 4-5-ci həftəsində görmək olur: T_4 -ün sintezi artıq yatırılmışdır, TSH-ın sintezi isə yaxın zamanlarda tireotoksikoz fonunda yatırıldıqdan sonra hələ də normallaşmamışdır. Analoji olaraq, laborator göstəricilərin belə uyğunlaşmasına tez-tez toksiki urun cərrahi müalicəsindən ya da I-131 terapiyasından sonrakı yaxın müddətdə (1-1,5 ay) rast gəlinir.

TSH yüksəlmişdir, T_4 yüksəlmişdir	Tez-tez laborator göstəricilərin belə uyğunlaşmasına birincili hipotireoz səbəbindən təyin edilmiş tireoid hormon preparatlarının mütəmadi olaraq qəbul edilməməsi zamanı rast gəlinir: xəstə mütəmadi müalicə almır (TSH yüksəlir), lakin həkimə gəlməzdən bir neçə gün əvvəl böyük dozada dərman qəbul edir (sərbəst T_4 yüksəlir)
TSH azalmışdır, T_4 və T_3 normadadır	Subkliniki tireotoksikoz
TSH azalmışdır, T_4 və ya T_3 yüksəlmişdir	Aşkar tireotoksikoz

QBV-nin funksiyasının tədqiq olunmasının ITTG tərəfindən verilmiş tövsiyələri aşağıda verilmişdir:

- Son dövr ərzində QBV-nin funksiyasına təsir edəcək dərman preparatları (tireoid hormonlar, tireostatiklər) təyin olunmamış xəstələrdə QBV-nin funksiyasının dəyərləndirilməsi üçün TSH-ın səviyyəsi sərbəst T_4 -ə nəzərən daha həssasdır və subkliniki hipotireoz və subkliniki tireotoksikozun aşkar olunmasına imkan verir. TSH səviyyəsinin müəyyən edilməsinin diaqnostik əhəmiyyətinin üstünlüyü TSH və sərbəst T_4 arasında olan əks əlaqə ilə və həmçinin hipofizin minimal dəyişikliklərinə olan yüksək həssaslığı ilə təyin olunur.

- Son 2-3 ay ərzində hipotireoz və ya tireotoksikoz səbəbindən müalicəsi dəyişdirilən (qeyri-stabil "tireoid-status") xəstələrdə sərbəst T_4 -ün səviyyəsi TSH-ın səviyyəsinə nəzərən QBV-nin funksiyasını daha adekvat əks etdirir. Ağır və uzun sürən hipotireozlu bəzi xəstələrdə TSH-ın səviyyəsi əvəzedici terapiyaya başladıqdan 1 il sonraya qədər yüksək olaraq qala bilər. Bu hipofiz tireotroflarının hiperplaziyasının formalaşması ilə əlaqədardır. Əgər həkimdə xəstənin tireoid hormon preparatları ilə əvəzedici müalicəni mütəmadi qəbul etməməsi haqqında şübhə yaranırsa, o zaman TSH və sərbəst T_4 -ün səviyyələri eyni

zamanda tədqiq olunmalıdır. Belə xəstələrdə çox vaxt həm TSH-in, həm də T_4 -ün səviyyəsinin yüksəlməsi aşkar olunur.

Hamilə qadınlarda QBV-nin funksiyasının qiymətləndirilməsi üçün eyni zamanda TSH və sərbəst T_4 -ün səviyyələri müəyyən olunmalıdır; hamilə qadınlarda bu göstəricilərin izahının öz xüsusiyyətləri vardır. İntensiv terapiya şöbəsində yerləşən xəstələrdə QBV-nin funksiyasının qiymətləndirilməsinə ehtiyac olarsa, TSH və sərbəst T_4 -ün səviyyələrinin müəyyən edilməsini ümumi T_4 -ün səviyyəsinin müəyyən olunması ilə tamamlamaq lazımdır.

Hormonal tədqiqatın “paradoksal” nəticələri (məsələn, normal TSH fonunda azalmış T_4 ya da tireoid hormon preparatlarının qəbulu olmadıqda TSH və T_4 səviyyələrinin eyni zamanda yüksəlməsi) daha çox hallarda xəstədə kazuistik nadir rast gəlinən patologiyanın olması ilə (məsələn, tireoid hormonlara qarşı rezistentlik sindromu) deyil, məhz laborator atefaktlarla əlaqədardır.

İkincili hipotireoz üçün TSH və T_4 səviyyələrinin eyni zamanda azalması xarakterikdir. Daha çox hallarda hipofizin makroadenomaları və/va ya hipotalamo-hipofizar nahiyədəki əməliyyatdan sonra göstəricilərin bu cür dəyişməsinin aşkar edilməsi bu diaqnozun qoyulması üçün kifayət edir. Hətta bu daha çox rast gəlinən vəziyyətdir ki, burada ikincili hipotireoz aşkar olunur və diaqnozlaşdırılır.

İkincili hipotireozun diaqnostikası üçün tiroliberinlə (TRH) sınaqdan test kimi istifadə olunur (cədvəl 6.6.2).

İkincili hipotireoz zamanı daha tez-tez TSH və T_4 -ün azalmış səviyyələri aşkar olunur. Hipotalamo-hipofizar nahiyənin bəzi şişləri zamanı TSH-nın qlikozlaşma prosesləri pozula bilər və nəticədə onun bioloji aktivliyi dəyişir [138-140]. Bu hallarda mövcud ikincili hipotireoz zamanı xəstədə T_4 səviyyəsinin azalması ilə yanaşı qanda TSH səviyyəsinin normada ya da hətta bir qədər yüksək miqdarda olması aşkar edilir.

Tiroliberinlə sınaq

0-cı dəqiqə	TSH-ın səviyyəsinin təyin olunması 200 mkq TRH venadaxili yeridilir	
30-cu dəqiqə	TSH-ın səviyyəsinin təyin olunması	
Şərhi	TSH-ın səviyyəsi 2-20 mBV/l qədər yüksəlir	Norma
	TSH-ın səviyyəsi < 2 mBV/l qədər yüksəlir	Subkliniki və manifest olunmuş tireotoksikoz. İkincili hipotireoz
	TSH-ın səviyyəsi > 20 mBV/l qədər yüksəlir	Subkliniki və manifest olunmuş birincili hipotireoz

ETİOLOJİ DİAQNOSTİKA

Qadında doğuşdan sonrakı müddətdə hipotireoz aşkar olunarsa, onun doğuşdan sonrakı tireoiditlə ya da AİT-in klassik variantı ilə əlaqədar olmasından asılı olmayaraq, ona levotiroksin preparatları ilə əvəzedici terapiya təyin olunması qəbul edilmişdir. Bu zaman xəstə uzunmüddətli nəzarət differensial-diaqnostik əhəmiyyət daşıyacaqdır. Təxminən 6-12 aydan sonra əvəzedici terapiyanın dayandırılması ya da preparatın dozasının əhəmiyyətli dərəcədə azaldılması tövsiyə olunur. Doğuşdan sonrakı tireoidit zamanı TSH səviyyəsinin təkrar yüksəlməsi baş vermir.

ANADANGƏLMƏ HİPOTİREOZ

Uşaqların müayinə və gələcək müşahidəsini 3 mərhələdə həyata keçirmək tövsiyə olunur:

I mərhələ - doğum evi: bütün tam vaxtında həyatın 4-5 günündə yenidoğulmuşlarda (7-14 gündə vaxtından əvvəl doğulmuşlarda) dabanndan 6-8 damla qan götürülür və xüsusi məsələli filtrlənmiş kağıza yaxılır (Hatri testi) və ixtisaslaşmış laboratoriyaya göndərilir.

II mərhələ - tibbi genetik laboratoriya: laboratoriyada qanın quru ləkələrində TSH konsentrasiyasının təyini keçirilir. Anadangəlmə hipotireozun diaqnostikası üçün kapilyar qanda TSH kütləvi təyini tətbiq olunur. Körpələrdə və daha böyük yaşlarda, yaşa uyğun olaraq, TSH normativlərindən istifadə olunmalıdır (cədvəl 6.6.3).

Cədvəl 6.6.3.

TSH səviyyəsinin uşaqlarda normativləri [141]

Yaş	TSH, mME/l
Müddətli yenidoğulmuşlar	1,3-19
10 həftə	0.6-10
14 ay	0,4-7,0
5 yaş	0,4-6,0
TSH 14 yaş	0,4-5,0

Kapilyar qanda TSH 9 mVah/l-dən az olması norma hesab olunur. Kapilyar qanda TSH səviyyəsinin 9,0 dan 40,0 mVah/l olduqda laboratoriyada TSH həmin qan nümunəsində təkrar təyin etmək zəruridir, analogi nəticə alınarsa pediatr-endokrinoloqa təcili bildiriş verilməli və TSH və sərbəst T_4 -ün zərdabda təyini üçün venoz qan götürülməsi həyata keçirilməlidir.

Nəticələrin interpretasiyası:

Zərdabda TSH səviyyəsi 6 mEd/l-dən az, sərbəst T_4 normal dəyərlər diapazonunda olarsa uşaq sağlamdır;

Əgər TSH zərdabda 6-dan 20 mEd/l kimidirsə, sərbəst T_4 normal səviyyəsində uşağın uyğun yaşı üçün 3 həftədən böyük (21 gün), tövsiyyə olunur:

a) QBV vizualizasiyası məqsədilə diaqnostik müayinələrin icrası [142];

b) uşağın müayinəsinin iki mümkün variantlarının ailə ilə müzakirəsi:

1) natrium levotiroksinlə terapiyanın dərhal başlanılması tireoid funksiyasının sonrakı sınağı ilə (TSH və sərbəst T_4 -ün zərdabda təyini) daha böyük yaşda müalicən ləğv olunmalıdır.

2) terapiyadan çəkinməli, zərdabda TSH və sərbəst T_4 -ün nəticələri alınana kimi təkrar təyin olunmalı və 2 həftədən sonra icra olunmalıdır.

Bu halda əgər zərdabda TSH 20 mEd/l az, sərbəst T_4 yaşa görə normal dəyərlərdən aşağı (10 pmol/l) olursa, natrium levotiroksinlə dərhal müalicə başlanmalıdır.

Əgər TSH zərdabda 20 mEd/l-dən yüksəkdirsə, hətta sərbəst T_4 normal dəyərlərində olarsa dərhal natrium levotiroksinlə terapiya təyin edilir.

Kapilyar qanda TSH 40,0 mEd/l daha çox olarsa, laboratoriyada TSH həmin qan nümunəsində təkrar təyin olunur, analoji nəticə alınarsa – pediatr – endokrinoloqa təcili bildiriş icra olunur və zərdabda TSH və sərbəst T_4 təyin etmək üçün venoz qan götürülür. Nəticələri gözləmədən, tiroid preparatları ilə əvəzedici terapiya təyin olunur. Əgər alınmış nəticələr normal dəyərlər hüdudunda olarsa terapiya ləğv edilir [22, 143].

III mərhələ uşaq poliklinikası: bu mərhələdə neonatal skrininglə aşkar olunmuş, AH uşaqlarda, uşaq endokrinoloqları tərəfindən dinamik nəzarət aparılır və hormonal müayinələr təyin edilir.

Aşağıdakılar tövsiyyə olunur: skrininqin nəticələrinə əsasən, zərdabda TSH və sərbəst T_4 2 həftədən və 1,5 aydan sonra levotiroksinlə müalicə başladıqdan sonra təyin olunur. Həyatın birinci ilində TSH və sərbəst T_4 2-3 ayda 1 dəfədən az olmayaraq nəzarət aparılır. Bir ildən sonra zərdabda TSH və sərbəst T_4 ildə 2 dəfədən az olmayaraq aparılır; zərdabda TSH 2 aydan sonra levotiroksinin hər dəyişdirilmiş dozasından sonra təyin olunur. Kompensə olunmuş birincili hipotireozlu yeni doğulmuşlarda sərbəst T_4 -ün normal konsentrasiyası fonunda hipotalamo-hipofizar oxun yetkinsizliyinə görə TSH yüksək ola bilər. Tranzitor birincili hipotireoz halında QV funksiyası doğuşdan sonra bir neçə həftədən və ya aydan sonra normallaşır, bu TSH və sərbəst T_4 -ün təkrar müayinələrində aşkar olunur.

İkincili hipotireozda sərbəst T_4 azalır, TSH səviyyəsi adətən normal olur, amma bir qədər yüksək və ya aşağı da ola bilər.

Rentgenoqrafiya aşağıdakı üsullarla çəkilir:

Bu zaman sümük yaşını təyin etmək məqsədilə əl darağı ilə birlikdə mil-bilək oynaqlarının sümükləşmə nüvəsinin əmələ gəlməsinin ləngiməsi, onların asimmetriyası və yetişkənliyin ardıcılığının pozulması aşkar olunur.

– diz oynaqlarının və pəncələrin rentgenoqramması (ABŞ və Avropa İttifaqı ölkələrində yenidoğulmuşlarda və kiçik yaşlı uşaqlarda sümük yetişməsinin ləngiməsinin təyininin dominant üsulu) sayılır. Bu müayinədə bud sümüklərinin distal sərbəllərində, qamış sümüklərinin və kubabənzər sümüklərin proksimal uclarında ossifikasiya (epifizar disgenez) mərkəzlərinin olmaması aşkar olunur.

Sümük yaşının təyindən təkcə diaqnostika üçün deyil, həm də anadangəlmə hipotireozun davam edən müalicəsini adekvat qiymətləndirmək üçün də istifadə olunur. Diz oynaqlarının və pəncələrin rentgenoqrafiyası bətdaxili hipotireozun davamiyyətini təyin etməyə kö-

mək edir. Əllərin rentgenoqrafiyası postnatal hipotireozun davamiyyətinin təyininə imkan verir.

Qalxanabənzər vəzin USM QV aplaziyanın, QV ölçülərini təyin etmək və anadangəlmə urda düyünlü törəmələrin aşkar olunması üçün tətbiq olunur.

QV ektopiyasının diaqnostikası üçün USM nəticələri az informativdir.

Əgər USM göstəricilərinə əsasən qalxanabənzər vəzi tipik lokalizasiyaya malikdirsə, o zaman AH yaxud T_4 və T_3 sintezində qüsurlar ya da anadan transpləntar keçmiş tireobloklaşdıran anticisimlər olur [22,143,144].

QV radioizotopla skanlaşma (^{99m}Tc , ^{131}I və ya ^{123}I) yaşından asılı olmayaraq AH bütün uşaqlara, həmçinin körpələrə tətbiq etmək olar [145,146]. Əgər radioizotopla skanlaşma keçirilərkən qalxanabənzər vəzi vizualizasiya olunmazsa, diaqnoz sübhə yaratmır. Bu müayinə üsulu (USM fərqli olaraq) QV distopik yerləşmiş toxumasını aşkara çıxarmağa imkan verir.

Bu prosedurun yerinə yetirilməsi natrium levotiroksinlə vaxtında start verilmiş müalicəyə mane olmamalıdır. Bu qısa müddətə başlanğıca qədər və ya əvəzedici hormonal terapiya təşəbbüsündən 7 gün sonra keçirilir və yaxud – terapiya 3- 4 həftə müddətinə ləğv olunur.

Texnesium pertexnetatın istifadəsi QV hüceyrələrinin bu radiofarm preparatı yod kimi (tireoid hormonlarının sintezində ^{99}mTc iştirak etmir, orqanifikasiyaya uğramır), toplamaq xassəsinə (daxil edildikdən 10 – dan 30 dəqiqəyədək maksimum toplamaq müşahidə olunur) əsaslanır. Texnesium qısa yarımparçalanma dövrünə malikdir (6 saat) və uyğun olaraq, yetərincə tez tamamilə orqanizmdən xaric olunur. 1960-cı ildən ^{99}mTc pediatrik praktikada bir çox nozologiyalarda istifadə olunur və onun təhlükəsizliyi sübut olunmuşdur. Hal – hazırda uzun təcrübə toplanmışdır. ^{123}I ilə müqayisədə orqanizmin radiasiyaya daha az məruz qalması, eləcə də aşağı qiymət və asan tapılması

səbəbindən texnesium daha tez – tez istifadə olunur və onun istifadəsi əsaslandırılmışdır. Qeyd olunmuşdur ki, QV rudimentar toxumasının distopiyasında uzun müddətə tireoid hormonlarının sintez qabiliyyətinə malikdir, lakin onun funksional aktivliyi 10 yaşından sonra əhəmiyyətli dərəcədə azalır. Belə hallarda anadangəlmə hipotireozla gec təzahurləri ilə diaqnoz qoyula bilər.

QV distopiyasının dilin kökündə və ya tireoqlossal axacaq boyunca, müxtəlif variantları mövcuddur. Orada ən müxtəlif ağırlıq dərəcəli anadangəlmə hipotireoz müşahidə oluna bilər. Diaqnozun yoxlanılması və monitorinq taktikasının təyini və xəstənin idarə edilməsi üçün *molekulyar – genetik diaqnostika* tövsiyyə olunur və xəstənin idarə edilməsi üçün paralel olaraq yüksək məhsuldarlıq ardıcılığı tətbiq edilir. Anadangəlmə hipotireozun inkişafına cavabdeh olan 12 gen-namizədlər aşağıdakılardır: TPO, SLC5A5, PAX8, NKX2-5, İYD, SLC26A4, TG, FOXE1, NKX2-1, DUOX2, DUOXA2, TSH) [147-155].

Dəqiq etioloji diaqnozun təyini üçün molekulyar-genetik müayinənin yüksək əhəmiyyət kəsb etməsi göstərilmişdir. Mutasiyaların təsdiq olunması və ya xəstəliyin sübut olunmuş dominant müayinəsində prenatal diaqnostikanın keçirilməsi halında istifadə oluna bilər (PAX 8, NKX 2-1).

Birincili anadangəlmə hipotireozun differensial diaqnostikası digər endokrinopatiyalarla aparılır (cədvəl. 6.6.4.).

**Körpə uşaqlarda anadangəlmə hipotireozun differensial
diagnotikası**

Əlamət	Anadangəlmə hipotireoz	Daun xəstəliyi	Raxit	Sarıqlar	Anemiyalar	Xondroistrofiyalar
Kliniki əlamətlər						
Doğularkən bədən kütləsi > 4000 qr.	+	-	-	-	-	±
Uzun müddətli sarıqlıq sindromu	+	-	-	-	-	-
İştahanın azalması	+	-	±	±	±	-
Əzginlik, yuxululuq	+	-	-	-	-	-
Zəif çəki artımı	+	-	±	±	±	-
Qəbizlik	+	-	±	-	-	-
Quru dəri, soyuq ətraflar	+	-	-	-	-	-
Göbək yırtığı	±	±	±	-	-	-
Psixofiziki inkişafın ləngiməsi	+	±	±	-	-	-
Alçaq səs	+	±	-	-	-	-

Dərinin, selikli qışaların şişkinliyi	+	-	-	-	-	-
Diş çıxarmanın gecikməsi	+	±	±	-	±	-
Ürək tonlarının karlaşması	±	±	±	-	±	-
Dilin böyüməsi	+	+	-	-	-	-
Əzələ hipotoniyası	+	-	-	-	-	-
Laborator –instrumental əlamətlər						
TSH səviyyəsi ↑ və ya normada, sərbəst T4 ↓	+	-	-	-	-	-
Hiperxolesterinemiya	+	-	-	-	-	-
Nüvələrin sümükləşməsinin yaranmasının gecikməsi, epifizar disgenez	+	-	-	-	-	-
EKQ: dişciklərin aşağı voltajı, bradikardiya	+	-	-	-	-	-
Kariotip	Norma	21-ci xromosoma görə trisomiya	Norma	Norma	Norma	Norma
Anemiya	+	-	-	-	-	-

6.7. ƏVƏZEDİCİ TERAPİYA

Hipotireoz ilk endokrin xəstəliklərdən biri sayılır və bu xəstəlikdə ilk dəfə əvəzedici terapiyadan istifadə olunmağa başlanılmışdır. XX əsrin ortalarına qədər hipotireozun müalicəsində xəstələrə heyvanların qalxanabənzər vəzisinin ekstraktları təyin olunurdu. Bu preparatlarla tireoid hormonların səviyyəsini dəqiq normaya salmaq praktiki mümkün olmadığından, kifayət qədər dayanıqlı eutireoza nail olunmurdu və onların təyin olunması da xeyli çətinliklərlə müşayiət olunurdu. Bununla belə, indiki dövrə qədər elə yanaşmalara hətta rast gəlinir ki, bu zaman hipotireozun müalicəsinə yönəlmiş müalicə tədbirləri (immunosupressorlar, qlükokortikoidlər və AİT zamanı plazmafarez) və ya eutireoz vəziyyətinə (xərçəng zamanı orqan qoruyucu əməliyyatlar, Qreyvs xəstəliyi zamanı QBV-nin “qənaitli” rezeksiyası) yönəlmiş tədbirlər hipotireozdan daha təhlükəli olur (tireotoksikozun residivi, xərçəngin metastazlaşması və s.). Hipotireozun müalicəsində istifadə olunan müasir levotiroksin preparatları sayəsində xəstə üçün xəstəlikdən daha çox həyat tərzinə çevrilmişdir.

Müasir dəqiq dozalanmış levotiroksin sintetik preparatları strukturuna görə insan levotiroksinindən fərqlənmir və gündə bir dəfə qəbul etməklə onun fonunda dayanıqlı eutireozu yüngül və effektiv saxlamağa nail olmaq olur. Xroniki əvəzedici terapiya tələb edən digər endokrin xəstəliklər sırasında (şəkərli diabet tip 1, böyrəküstü vəzilərin çatışmazlığı, böyümə hormonunun çatışmazlığı, hipoparatiroidizm və b.) hipotireoz zamanı levotiroksin ilə terapiya “qızıl standart” sayılır. Bunun bəzi səbəbləri vardır:

- hipotireozun diaqnostikasının sadə olması (bir çox hallarda yalnız TSH-ın səviyyəsini müəyyən edilməsi kifayət edir);
- QBV-nin yeganə həyati vacib funksiyası tireoid hormonların sintezidir;

- tireoid hormonların sekresiyasının sutkalıq ritmi praktiki olaraq yoxdur (gündən günə dəyişmə 15% qədərdir), bununla əlaqədar olaraq levotiroksinin eyni dozada gündəlik qəbulu onların endogen sintezini yüngül modelləşdirir;
- orqanizmin tireoid hormonlara tələbatının stabilliyi (bədən çəkisinin ifadə olunmuş dinamikası, hamiləlik və bir sıra dərman preparatlarının paralel təyin olunması levotiroksinin seçilmiş dozasının dəyişdirilməsini tələb edən nadir hallardır);
- peroral qəbul zamanı levotiroksinin yüksək biokeçiriciliyi (80%-dən artıq hissəsi nazik bağırsaqda sorulur, bu zaman dozanın 2/3 hissəsi onun proksimal şöbəsində); levotiroksin preparatlarının biokeçiriciliyi 100%-ə çatır [155].
- levotiroksinin plazmadan (yarımçıxarılma dövrü uzunmüddətlidir (7 günə qədər); uzun müddət ərzində (2-3 ay həddində) hipotireozun kompensasiyasını tam əks etdirən dəqiq meyarın (TSH-ın səviyyəsi) olması;
- levotiroksin preparatlarının nisbi ucuzluğu;
- daim əvəzedici levotiroksin terapiyasını alan hipotireozlu xəstələrin həyat keyfiyyəti hipotireozu olmayan bu cür şəxslərdə olduğundan praktiki olaraq fərlənmir (həyat keyfiyyətinə təsir edən praktiki yeganə faktor hər gün dərman qəbul edilməsi məcburiyyətinin olmasıdır).

Hipotireozun əvəzedici terapiyasının ümumi prinsipləri. Qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin laborator diaqnostikası üzrə Beynəlxalq Protokol (İnternational thyroid testing guidelines – ITTG) onları aşağıdakı kimi təsnif edir:

1. Hipotireozun əvəzedici terapiyası üçün levotiroksin preparatlarına üstünlük verilir.
2. Böyüklərdə eutireoz adətən 1,6 mkq/kq bədən çəkisi dozasında levotiroksin təyin olunması ilə əldə olunur. Uşaqlarda levotiroksin

tələbatı xeyli yüksək olur və gündə 4 mkq/kq dozasına çata bilər. Preparatın ilk dozası və tam əvəzedici dozaya çatma müddəti yaşdan, bədən çəkisindən və müşayiət edən ürək patologiyasının olmasından asılı olaraq fərdi müəyyən edilir.

3. Levotiroksinə olan tələbat yaşlandıqca azalır. Bəzi qoca adamlar gündə 1 mkq/kq-dan az levotiroksin qəbul edə bilərlər.

4. Hamiləlik zamanı levotiroksinə olan tələbat artır. Hamilə qadınlarda QBV-nin funksiyasının qiymətləndirilməsi TSH və sərbəst T_4 -ün səviyyəsinin tədqiqini nəzərdə tutur və hamiləliyin hər üç aylığına aparılması məqsədəuyğundur. Levotiroksinin dozası TSH və sərbəst T_4 -ün səviyyələrinin normada olmasını təmin etməlidir.

5. Estrogenlərlə əvəzedici terapiya təyin olunan, hipotireozu olan qadınlarda postmenopauzada TSH səviyyəsinin normada saxlanılması üçün levotiroksinin dozasının artırılması lazım gələ bilər.

6. Birincili hipotireozun əvəzedici terapiyasında məqsəd TSH səviyyəsinin 0,5-1,5 mBV/l həddində saxlanmasıdır. Anamnezində Qreyvs xəstəliyi (toksik ur) olan xəstələr tam aydın olmayan səbəblər üzündən özlərini levotiroksinin yüksək dozaları təyin olunduqda yaxşı hiss edirlər. Bunun fonunda TSH səviyyəsi 0,1-0,5 mBV/l həddində qalır.

7. Mərkəzi (ikincili) hipotireozun əvəzedici terapiyasında məqsəd qanda tiroksin səviyyəsinin bu göstərici üçün normal göstəricilərin yuxarı üçdə biri səviyyəsində saxlamaqdır.

8. Levotiroksinin dozası dəyişdikdən və ya onun başqa preparatı təyin olunduqdan sonra TSH-ın səviyyəsi yavaş-yavaş dəyişir; onu bundan 6-8 həftədən tez olmayaraq tətbiq edirlər.

9. Levotiroksinin tam əvəzedici dozaya tədricən çatmasının tipik variantı onun hər 6-8 həftəyə 25 mkq səviyyəsində artırılmasıdır; adekvat dozaya TSH-ın səviyyəsinin 0,5-1,5 mBV/l intervalında dayanıqlı saxlanması uyğun gəlir.

10. Seçilmiş dozada levotiroksin qəbul edən xəstələrə hər il TSH səviyyəsinin yoxlanılması tövsiyə edilir. Qanın götürülməsi vaxtı və levotiroksinin qəbul olunmasından sonrakı müddət TSH-in səviyyəsinə təsir etmir. Əgər terapiyanın adekvatlığının dəyərləndirilməsi məqsədilə əlavə olaraq, sərbəst T_4 -ün səviyyəsinin də müəyyən edilməsi tələb olunarsa səhər qan götürülməzdən əvvəl preparat qəbul edilməməlidir. Çünki levotiroksinin qəbulundan sonra 9 saat ərzində qanda tiroksinin səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə yüksək (15-20% həddində) olacaqdır.

11. İdeal halda levotiroksin acqarına, günün eyni saatlarında və digər preparatların ya da vitaminlərin qəbulundan 4 saat əvvəl və ya sonra qəbul olunmalıdır.

12. Xolestiramin, dəmir sulfat, soya zülalları, sukkrakfat və antasidlər, alüminium hidooksidi kimi preparat və birləşmələr levotiroksinin absorbsiyasını zəiflətdiyindən onun dozasının yüksəldilməsi tələb oluna bilər.

13. Xəstələr, hormonun metabolizmini dəyişən, rifampisin və antikonvulsantlar qəbul etdikdə levotiroksinin dozasının artırılması lazım gələ bilər.

Bu müddəalar bir çox görkəmli endokrinoloji cəmiyyətlərin tövsiyələrinə uyğundur. Onlardan bəziləri 6.7.1. cədvəldə göstərilmişdir.

Levotiroksinin ilkin dozası xəstənin yaşından, hipotireozun müddəti və ağırlıq dərəcəsindən və həmçinin yanaşı gedən xəstəliklərin olmasından asılı olaraq fərdi qaydada müəyyən olunur.

Cədvəl 6.7.1

Hipotireozun müalicəsi üzrə tövsiyələr [4].

Amerika Tireoid Assosiasiyası	Levotiroksin 1,7 mkq/kg dozasında təyin olunur. 50 yaşdan yuxarı və ürək xəstəlikləri müşayiət olunan xəstələrə ilkin doza 25-50 mkq və tədricən artırmaqla təyin olunur.
-------------------------------	---

Amerika klinik endokrinoloqlar assosiasiyası	Levotiroksinin orta dozası 112 mkq/sutka və ya 1,6 mkq/kq təyin olunur. Dozanın adekvatlıq göstəricisi kimi TSH-ın səviyyəsi götürülür və o, terapiyaya başladıqdan ən azı 6 həftədən sonra yoxlanılır.
Böyük Britaniya Kral həkimlər kolleci	Levotiroksin ilkin dozada gündəlik 50-100 mkq təyin olunur. Dozanın sonrakı dəyişimləri hər 6 həftədən bir TSH səviyyəsinə nəzarət etməklə aparılır. Ahıl yaşlı xəstələrdə ilkin doza 25 mkq təşkil edir və sonradan hər 3-4 həftədə tədricən 25 mkq artırılır.

Qəbul olunmuşdur ki, yaşı 50-yə qədər olan xəstələrə, onlarda yanaşı gedən patologiya (ən önəmlisi ürək-damar) və hipotireozun özünün ağırlaşmaları olmadıqda, levotiroksinin tam əvəzedici dozasını təyin etmək olar (bədənin çəkisinin hər kiloqramına 1,6-1,8 mkq). Orta hesabla təqribən 100 mkq levotiroksin. Praktikada çox vaxt pilləvari prinsipdən istifadə olunur, yəni $L-T_4$ -ün dozası tədricən artırılır. Uzun müddət davam edən hipotireozun fonunda müxtəlif toxumaların tireoid hormonlara qarşı həssaslığı olduqca artır. Bu daha çox miokardda hiss edilir və kliniki əhəmiyyət kəsb edir. Hətta hipotireozlu gənclərdə (30 yaşdan cavan) belə levotiroksin əvəzedici doza tam təyin olunduqda ayrı-ayrı çox nadir hallarda keçici xoşagəlməz vegetativ hallar, daha çox ürəkdöyünmə qeyd olunur. Ayrı-ayrı xəstələrdə belə halların olması, hətta bu barədə əvvəldən məlumat verilsə də əvəzedici terapiyadan imtina etməyə sövq edə bilər. Bununla əlaqədar olaraq, fikrimizcə preparatın dozasının tədricən artırılması daha rəşional yanaşmadır. Gənc adamlarda birbaşa 50 mkq levotiroksinlə başlamaq və 2 həftədən sonra tam əvəzedici dozaya keçmək olar. Bu baxımdan hipotireozu olan hamilə qadınlara levotiroksinin təyin edilməsi əhəmiyyətli şəkildə fərqlənir. Belə ki, hamiləlik zamanı ilk dəfə aşkar edilmiş, həm sub-

kliniki, həm də manifest olunmuş hipotireoz zamanı əvvəldən levotiroksinin tam əvəzedici dozada təyin edilir.

Xəstənin yaşı çox olduqca və hipotireoz nə qədər ağır olarsa bir o qədər preparatın dozası yavaş-yavaş artırılmalıdır. Qoca xəstələrdə çox vaxt hipotireoz ürək-damar patologiyası ilə müşayiət olunduğundan müalicəni çox vaxt levotiroksinin 25 mkq dozası ilə başlamaq tövsiyə olunur. Sonra hər 2-4 həftədən bir levotiroksinin dozası tam əvəzedici dozaya çatana qədər hər dəfə 25 mkq artırılır. Ürəyin işemik xəstəliyi olan şəxslərdə bu proses 6 aya qədər uzana bilər. Hipotireozu olan xəstələrin bir çoxu xroniki olaraq levotiroksini kifayət qədər olmayan dozada qəbul edirlər.

QBV-nin cərrahi yolla götürülməsindən sonra hipotireozun inkişaf etməsi qanunauyğundur və belə vəziyyətdə (yəni xəstədə eutireoz, ya da tireotoksikoz yer almışdı) xəstə əməliyyatdan birbaşa sonra levotiroksinin tam əvəzedici dozada təyin oluna bilər.

Hipotireozun müalicəsində məqsəd orqanizmdə tireoid hormonların səviyyəsinin onun fizioloji tələbatlarına uyğun səviyyədə dayanıqlı saxlanmasıdır. Hazırda, orqanizmdə tireoid hormonların səviyyəsinə təsir göstərən yeganə hüceyrələr adenohipofizin tirotropositləridir. QBV-nin funksiyasını etibarlı və dəqiq tənzimləyən tirotropositlər tireoid hormonların səviyyəsinə daha həssas olan hüceyrələrdir.

Normal TSH səviyyəsinin dayanıqlı saxlanması birincili hipotireozun əvəzedici terapiyasının adekvatlığının əsas meyarıdır. Levotiroksinin adi əvəzedici dozası qadınlar üçün gündə 100 mkq, kişilər üçün isə gündə 150-200 mkq təşkil edir. Preparat gündə bir dəfə acqarına, səhər yeməyindən 30-40 dəqiqə əvvəl qəbul edilir. Levotiroksinin qida ilə birlikdə istifadəsi onun sorulmasını əhəmiyyətli dərəcədə azaldır. Levotiroksinin kalsium karbonatla birgə qəbulu onun bağırsağın absorpsiyasını əhəmiyyətli dərəcədə azaldır. Əməliyyatdan sonra hipoparatiroidizm ilə müşayiət olunan hipotireozu olan xəstələrə nəzarət edərkən bu məsələyə diqqət yetirilməlidir [156].

Hipotireoz diaqnozu qoyulduqdan və tam əvəzedici dozaya nail olduqdan sonra əvəzedici terapiyanın adekvatlığının qiymətləndirilməsi, yəni TSH səviyyəsinin ilkin müəyyən olunması, adətən levotiroksinin hesablanmış tam dozasının (ideal bədən çəkisinin hər kiloqramına 1,6-1,8 mkq) qəbuluna başladıqdan 2-3 ay sonra aparılır.

Əgər diaqnozun qoyulduğu anda xəstədə TSH-ın səviyyəsi 50-60 mBV/l həddindən yüksək olmuşdursa, əvəzedici terapiyanın tam dozasının qəbul olunmasından 2 ay sonra TSH çox vaxt öz normal səviyyəsinə hələ qayıtmır. TSH səviyyəsinin müəyyən edilməsi məqsədə uyğundur. Əgər söhbət ilkin TSH səviyyəsinin belə yüksək olmasından gedirsə, 3-4 aydan sonra TSH səviyyəsinin yüksək həddə qalması levotiroksin dozasının bir qədər artırılmasını tələb edir. TSH səviyyəsinin aşağı olması aşkar olunarsa preparatın dozasını bir qədər azaltmaq lazımdır. İstənilən halda dozanın bu və ya digər tərəfə 25 mkq həddində dəyişilməsi tövsiyə olunur.

Əgər hesablanmış dozanın təyin edilməsindən 2-3 ay sonra TSH-ın səviyyəsi normallaşırsa, yenə də 4-6 aydan sonra bu göstərici təkrar yoxlanılmalıdır. Çünki eutireoid vəziyyətə çatdıqdan sonra levotiroksinin klirensi arta bilər ki, bu da onun dozasının artırılmasını tələb edəcəkdir.

Birincili hipotireoz zamanı levotiroksinin TSH-ın səviyyəsinin yalnız normada (adətən, 0,4 – 4 mBV/l) deyil, hətta 0,5 – 1,5 mBV/l həddində saxlanmasını təmin edən dozasının təyin edilməsi tövsiyə olunur. Bir çox adamlarda TSH-ın səviyyəsi normada 0,5 – 1,5 mBV/l təşkil edir. Vikgem tədqiqatında göstərildiyi kimi, TSH-ın səviyyəsinin 2 mBV/l-dən yüksək olması, QBV-yə qarşı anticisimlərin daşıyıcılarında, hipotireozun inkişaf etməsinin yüksək riski ilə assosiasiya olunur [157].

Hipotireoz diaqnozu qoyulduqdan 1 il sonra xəstələrin bir çoxunda daimi levotiroksin əvəzedici dozası aşkar olunur. Sonralar xəstələrdə TSH səviyyəsinə nəzarət, bir sıra xəstələr istisna olmaqla (hamiləlik,

bir sıra preparatların qəbulu), ildə 1 dəfə intervalı ilə aparılır. Xəstə 70-80 yaşa çatdıqdan sonra levotiroksin əvəzedici dozası təqribən 20% azaldıla bilər ki, bu da yaşla əlaqədar olaraq tireoid hormonlarına olan tələbatın azalmasını əks etdirir.

Bir sıra hallarda elə xəstələrə rast gəlinir ki, onlarda uzun müddətli əvəzedici terapiya fonunda belə TSH-ın səviyyəsi normallaşmamışdır. Belə hallarda, əsasən, məsələn levotiroksinin qeyri-müntəzəm qəbulundan ibarət olur. Bu vəziyyətdə paralel olaraq sərbəst T4-ün səviyyəsinin müəyyən edilməsi yardımçı ola bilər.

Levotiroksinin bağırsağ malabsorbsiyası və hormona qarşı periferik rezistentlik halları nadir hallardır. Bu diaqnozlar istisna olaraq ancaq xəstəxanaya yerləşdirilmiş xəstələrdə qoyulur. Onlar tibbi personalın nəzarəti altında tireoid hormon preparatları qəbul edirlər və belə diaqnozların son verifikasiyası daha çox tireoid hormonların parenteral təyini nəzərdə tutur.

Xəstəyə hesablanmış dozadan xeyli az miqdarda levotiroksin dozası təyin edirsə və TSH-ın səviyyəsi normal ya da aşağı səviyyədədirsə bu halda hipotireoz diaqnozuna yenidən baxılmalıdır. O tranzitor xarakter də daşıya bilər. Məsələn, belə hallara destruktiv tireoiditlər (“susqun” və doğuşdan sonrakı) zamanı ya da QBV-nin rezeksiyasından ya da I^{131} terapiyasından sonrakı yaxın müddət aiddir.

Tireoidektomiyadan sonra inkişaf etmiş hipotireozu yaranan xəstələr levotiroksinin normal fizioloji dozası təyin olunduqdan sonra belə normal TSH səviyyəsinin dayanıqlı saxlanmasına baxmayaraq, bəzi xəstələr mayenin gecikməsindən, şişkinlikdən və zəiflikdən şikayət edirlər. Bu təzahürlər çox vaxt tranzitor xarakter daşıyır və adətən il ərzində tamam keçir. Belə xəstələrə levotiroksinin yüksək dozasının təyin edilməsi lazım gələ bilər ki, onun fonunda TSH-ın səviyyəsi aşağı qalır (0,1 – 0,5 mBV/l). Subkliniki və o cümlədən medikamentoz tireotoksikoz osteopeniya və miokardiodistoriya riski ilə müşayiət olunurlar.

Onların insan sağlamlığına təsiri günün birinci yarısında keçici şişkinlik və onun kimi digər simptomlardan olduqca daha çoxdur [158].

Manifest olunmuş hipotireoz zamanı ürək-damar xəstəlikləri olan xəstələrə, müşayiət olunan xəstəliyin ağırlıq dərəcəsindən asılı olmayaraq, əvəzedici terapiyaya həmişə göstəriş olur. Bu xəstələrə, onlarda subkliniki hipotireoz aşkar olunduğu zaman levotiroksin əvəzedici terapiyasının təyin olunması böyük mübahisələrə səbəb olur. Manifest olunmuş hipotireoz levotiroksin əvəzedici terapiyasının təyin olunmasına mütləq göstərişdir. Aydındır ki, tireoid hormonların çatışmazlığı fonunda qanunauyğun olaraq ürək patologiyasının dekompensasiyası baş verəcəkdir. Levotiroksinin təyin edilməsi fonunda ürək patologiyası olan bir çox xəstələrdə müsbət dinamika müşahidə olunur ki, bu da periferik damar müqavimətinin, son diastolik həcm azalması və ürək fəaliyyətinin artması ilə əlaqədardır [159].

Ürək-damar xəstəlikləri olan xəstələr üçün onun başlanğıc levotiroksin dozası gündə 25 mkq təşkil edir. Levotiroksin dozasının qaldırılması intervallarını hipotireozun və müşayiət edən ürək xəstəliyinin ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq artırmaq və ya azaltmaq olar.

Ayrı-ayrı hallarda əvəzedici terapiyanın təyin olunması fonunda həqiqətən ÜİX və ürək çatışmazlığının kompensasiyası pisləşir. Yadda saxlamaq lazımdır ki, buna səbəb onların təbii gedişinin pisləşməsi ilə də əlaqədar ola bilər. Bu onunla əlaqədardır ki, tireoid hormonlar miokardın oksigenə olan tələbatını artırır. Bu bir sıra hallarda β -adrenoblokatorların təyin edilməsinə əsas verir.

Hipotireozlu xəstələri müşayiət edərkən, yadda saxlamaq lazımdır ki, paralel təyin edilən bir sıra preparatlar bir sıra hallarda levotiroksinə olan tələbatı dəyişə bilərlər (cədvəl 6.7.2).

Xəstə bir neçə gün ərzində levotiroksin per os qəbul edə bilməyibsə, nisbi uzun yarımçıxılma dövrünə görə axırıncı tiroid hormonların preparatları ilə parentral terapiyanın təyin olunması tələb olunmur. Əgər hipotireozlu xəstə uzun müddət preparatları per os qəbul edə

bilmirsə, o zaman parenteral terapiyaya keçirlər. Bu zaman vena daxilə yeridilən levotiroksinin dozası həb şəklində olan dozanın 70-80%-ni təşkil edir [160].

Cədvəl 6.7.2

Levotiroksinin dozalarının dəyişilməsi lazım olan vəziyyətlər

<p>Dozanın artırılması tələb olunur Preparatların qəbulu: fenobarbital fenitoin karbamazepin rifampisin sertralin xlorokin</p>	<p>Tiroksinin klirensinin güclənməsi</p>
<p>Xolestiramin Sukralfat Alüminium hidroksid Dəmir sulfat Qida lifləri</p>	<p>Bağırsaq absorbsiyasının pozulması</p>
<p>Hamiləlik Ekstragen tərkibli preparatların qəbulu</p>	<p>Tiroksinlə əlaqələndirici qlobulinin səviyyəsinin artması</p>
<p>Qreyvs xəstəliyinin cərrahi müalicəsindən ya da yod terapiyasından sonra</p>	<p>Tireoid toxuma ilə saxlanmış tiroksinin sintezinin tədricən azalması</p>
<p>Dozanın azaldılması tələb olunur Qocalma</p>	<p>Tiroksinin klirensinin azalması</p>

İkincili hipotireozun kompensasiya dərəcəsini qiymətləndirmək daha çətinidir. Bu məqsədlə sərbəst T_4 -ün səviyyəsinin qiymətləndirilməsindən istifadə olunur. Onu normal göstəricilərin yuxarı həddinə yaxın səviyyədə saxlamaq tövsiyə olunur. İkincili hipotireoz çox vaxt hipopituitarizm çərçivəsində rast gəlindiyindən, levotiroksin əvəzedici

terapiyasına başlamazdan əvvəl, ikincili hipokortisizmi etibarlı şəkildə istisna etmək (insulin hipoqlikemiyası ilə sınaq) və lazım gələrsə onu kompensasiya etmək lazımdır [161-162].

Göstəriləndiyi kimi, XX əsrin birinci yarısında hipotireozun müalicəsi üçün yeganə preparat heyvanın qalxanabənzər vəzisinin ekstraktı olmuşdur. Hazırda bu preparat sintezdən çıxarılmışdır və praktikada ondan istifadə olunmur. Bu ekstraktların çoxsaylı çatışmazlıqlarından biri də T_3 səviyyəsinin müəyyən hədlərdə dəyişməsi olmuşdur. Ayrı-ayrı günlərdə T_3 -ün çətin proqnozlaşdırılan yüksək səviyyəsi qan zərdbində T_3 -ün qeyri-fizioloji yüksəlməsinə gətirə bilərdi ki, bu da preparatın qəbulundan 1-2 saat sonra bəzi xəstələrdə ürək döyüntüsü və bəzi başqa simptomlarla təzahür edir. 60-cı illərdən başlayaraq dünyada standartlaşdırılmış sintetik hormonal tireoid preparatlarından istifadə olunur. Əvəzedici terapiya kimi levotiroksinin müxtəlif kombinasiyalarından istifadə olunurdu. Sonralar göstərildi ki, insan qanında dövr edən T_3 -ün böyük hissəsi (təqribən 80%) periferiyada T_4 -ün deyodlaşması hesabına əmələ gəlir və levotiroksinlə monoterapiya tireoid hormonların normal mübadiləsinə müvəffəqiyyətlə modelləşdirməyə imkan verir. Bundan başqa, aydın oldu ki, T_3 preparatları o qədər də müntəzəm farmakokinetikaya malik deyillər və o tez və praktiki olaraq tamamilə reabsorbsiyaya uğrayır, T_3 -ün plazma səviyyəsi özünün pikinə 2-4 saatdan sonra çatır, 6-8 saatdan sonra isə o artıq xeyli düşmüş olur; T_3 preparatının yarım xaric olma dövrü təxminən bir sutka təşkil edir. Beləliklə, T_3 preparatı qəbul etdikdən sonra onun səviyyəsi qeyri-fizioloji pik səviyyəsinə qısa müddətdə çatır və ondan sonra tez metabolizmə uğrayır.

Normada QBV tərəfindən T_3 -ün sintezi gündə 6-10 mkq təşkil edir. Kombinə edilmiş preparatları seçərkən məhz bunu nəzərə almaq lazımdır. Toft A. [162] fikrinə görə levotiroksin + T_3 kombinə olunmuş terapiyanın optimal variantında 10 mkq T_3 daxil olmalıdır, komponent-

lərin münasibəti isə 10/1 nisbətində olmalıdır. İdeal halda, T_3 -ün preparatdan sərbəst olması maksimal yavaşdırılmalıdır ki, bu da ürək-damar sisteminə olan xoşagəlməz effektlərin qarşısını alar.

Levotiroksinin kifayət qədər olmayan dozada təyin edilməsi hipotireozun xroniki dekompensasiyası ya da subkompensasiyası ilə müşayiət olunur ki, bu da ciddi ağırlaşmalara səbəb olur. Son illərin ədəbiyyatında medikamentoz subkliniki tireotoksikozun (tireoid hormonların normal səviyyəsi zamanı TSH səviyyəsinin xroniki azaldılması) təhlükəsizliyi məsələsi aktiv olaraq müzakirə olunur. İlk növbədə eutireoid urun müxtəlif formalarının supressiv terapiyasının təhlükəsizliyi məsələsi ayırd olunur. TSH səviyyəsinin uzun müddət normadan bir qədər aşağı səviyyədə saxlanması nadir hallarda tireotoksikozun hər-hansı bir kliniki simptomları ilə müşayiət olunur. Lakin, bir sıra tədqiqatlara görə bu zaman ona məxsus bir sıra dəyişikliklər inkişaf edə bilər. Subkliniki tireotoksikozun xoşagəlməz uzaq nəticələri kimi əsasən iki dəyişikliyə baxılır: titrəyən aritmiyanın inkişafı ilə miokardiodistrofiya və osteopeniya sindromu.

Bu məsələnin öyrənilməsindəki tədqiqatda iştirak edən subkliniki tireotoksikozu olan xəstələr son dərəcə heterogen qrupu təmsil edirlər. Subkliniki tireotoksikoz həm ekzogen, həm də endogen ola bilər. Bunlar düyünlü uru olan, QBV-nin xərcəngi, Qreyvs xəstəliyi (əvvəl aşkar tireotoksikoz olmuş) səbəbindən müalicə alan xəstələr pre- və postmenopauzada olan qadın və kişilər ola bilərlər.

Endogen subkliniki tireotoksikozla müqayisədə, ekzogen tireotoksikoz zamanı levotiroksinlə monoterapiya fonunda T_4/T_3 nisbəti daha yüksək qalır ki [163] və bu da endogen tireotoksikozun təhlükəsinin yüksək olduğunu göstərir. Tireotoksikoz səbəbindən ürək qulaqcıqlarının titrəməsi olan xəstələrdə tromboemboliyaların yayılması 15%-ə çata bilər [164].

Osteopeniya sindromunun inkişaf etməsi riski. Tireotoksikoz zamanı həm osteoblastların, həm də osteoklastların aktivliyi artır. Bu

sümük toxuması mübadiləsinin intensivləşməsinə gətirib çıxarır ki, bu da N-sonlu telopeptidin və osteokalsinin ekskresiyasının artması da bunu təsdiqləyir. Bütün bunlar ümumilikdə sümük rezorbsiyasının artması ilə müşayiət olunur [165]. Tireotoksikoz zamanı sümük rezorbsiyasının artması bir sıra hallarda hiperkalsiemiya və daha tez-tez sümüklərin mineral sıxlığının azalması ilə müşayiət olunur; kortikal sümük toxuması trabekulyara nəzərən daha böyük dəyişikliklərə məruz qalır [166]. Campbell J. et al. [167] əvəzedici dozalar qəbul edənlərlə müqayisədə supressiv dozada levotiroksin qəbul edən qadınlarda postmenopauzada sümük rezorbsiyası markerlərinin səviyyəsinin artmasını aşkar etmişlər. Guo C. et al. [168] ikiillik prospektiv tədqiqatında göstərmişdir ki, qadınlarda postmenopauzada levotiroksin supressiv terapiyadan əvəzedici terapiyaya keçdikdə sümüyün mineral sıxlığının artması və sümük rezorbsiyası markerlərinin səviyyəsinin azalması baş verir.

Kişilərdə və qadınlarda premenopauzada subkliniki tireotoksikozun sümük toxumasına təsiri aydınlaşdırılmamış qalır. Marcocci C. et al. [169] göstərirlər ki, kişilərdə levotiroksin qəbulu zamanı TSH-ın supressiyası fonunda sümüyün mineral sıxlığının azalması baş vermir. Lecomte P. et al. [170] aşkar etmişlər ki, nəzarət qrupundakı eutireozu olan 40 qadına nəzərən, supressiv levotiroksin terapiyası qəbul edən premenopauzada olan qadınlar qrupunda qan plazmasında osteokalsinin səviyyəsinin statistik əhəmiyyətli şəkildə yüksəlməsi baş verir. Birincili hipotireozun əvəzedici terapiyasının adekvatlığı TSH normal səviyyəsinin saxlanması “Qızıl standart” sayılır.

Adekvat əvəzedici terapiya fonunda xəstə digər adamlardan gündəlik preparat qəbul etməsi ilə fərqlənir. Başqa sözlə, onun üçün heç bir əks göstəriş, heç bir məhdudiyyət və həyat tərzini dəyişməyə ehtiyacı yoxdur. Gənc qadınlara mütləq izah edilməlidir ki, gələcəkdə hipotireozun normal kompensasiyası fonunda o hamiləliyi planlaşdırma

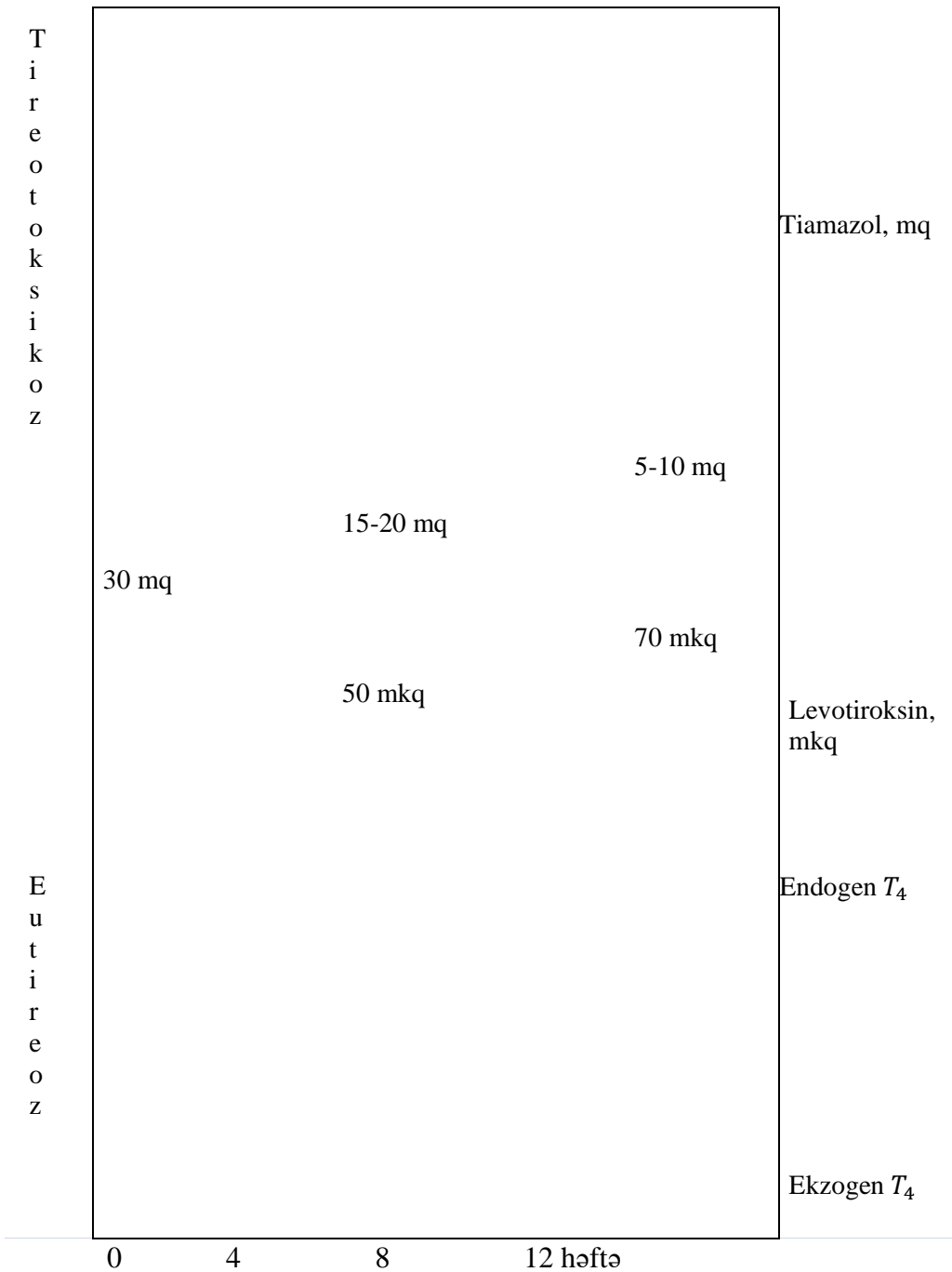
bilər və uyğun nəzarət olduqda onun üçün və gələcək körpə üçün əhəmiyyətli risk baş verməyəcəkdir.

Levotiroksinin “blokla və əvəzlə” sxemi üzrə təyin olunması.

Toksiki urun müalicəsində istifadə olunan, levotiroksin əvəzedici terapiyasının variantlarından biri onun “blokla və əvəzlə” sxemi üzrə təyin olunmasıdır. Anamnezində tireotoksikozun residivi və ağırlaşmaları (ürək çatışmazlığı) olmayan xəstələrdə QBV-nin kiçik diffuz böyüməsi (40 ml-dən kiçik) ilə müşayiət olunan Qreyvs xəstəliyinə uzunmüddətli tireostatik terapiya əsas göstərişdir. Uzunmüddətli tireostatik terapiyanın təyin olunmasının prinsipial şərti xəstənin dərmanların düzgün qəbuludur.

Xəstəyə orta ağırlıqlı tireotoksikoz diaqnozu qoyulduqdan sonra ona gündə 30 mq dozasında tiamazol təyin olunur. Onun qəbulunun fonunda 3-4 həftədən sonra tireoid hormonların səviyyəsinin normallaşmasına nail olmaq olar. Tireostatik terapiyanın monitorinqindən danışıldıqda, burada əsas göstərici sərbəst T_4 -ün səviyyəsidir. Çünki TSH-ın səviyyəsi normaya kifayət qədər gec çatır və terapiyanın dəyişikliklərinə lazımi dərəcədə reaksiya göstərməyəcəkdir. 30 mq tiamazolla terapiyadan 3-4 həftə sonra onun dozasını tədricən – 7-10 gündə 5 mq intervalı ilə azaltmağa başlayırlar. Sərbəst T_4 -ün səviyyəsinin normallaşması buna signal olur (şəkil. 6.7.1). Bu zamandan başlayaraq xəstəyə əlavə olaraq 50 mkq (Levotiroksin 50) dozasında təyin olunur. Tədricən saxlayıcı terapiyaya keçirlər – 10-15 mq tiamazol və 50-100 mkq levotiroksin.

Bu sxemin mənası ondadır ki, tiamazol tireoid hormonların sintezini saxlayır, levotiroksin isə tireostatik qəbulu fonunda tədricən inkişaf edən tireoid hormonların çatışmazlığını əvəz edir. Beləliklə, iki preparatın qəbulu fonunda (biri “bloklayır” digəri isə “əvəzləyir”) xəstədə 18 ay ərzində dayanıqlı eutireoz saxlanılır. Xəstələrin belə terapiyaya adekvat seçimi (QBV-nin kiçik böyüməsi və b.) zamanı Qreyvs xəstəliyinin dayanıqlı remissiyası 20-30% təşkil edir.



Şəkil. 6.7.1. Qreyvs xəstəliyinin “blokla və əvəzlə” sxemi üzrə müalicəsi

“Blokla və əvəzlə” sxeminə alternativ olan “blokla” sxemidir. Bu sxemdə tiamazolla kiçik dozada (5-10 mq) monoterapiya nəzərdə tutulur. Bir sıra tədqiqatlar göstərmişdir ki, hər iki sxemin təyin olunması zamanı dayanıqlı remissiyanın inkişaf etməsi ehtimalı fərqlənmir [171]. Bununla belə, “blokla” sxeminin vacib bir nöqsanı vardır. Tiamazolun kiçik dozaları ilə monoterapiya zamanı T_4 -ün səviyyəsinə daha tez-tez nəzarət olunmalıdır. Çünki Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrin çoxunda QBV-nin hiperfunksiyası bəzi dinamika ilə xarakterizə olunur ki, o da TSH reseptoruna qarşı stimullayıcı və bloklayıcı anticisimlərin sintezinin dəyişən səviyyəsi ilə müəyyən olunur. Bu vəziyyətdə, tireostatikin eyni bir seçilmiş dozasının hətta səliqəli qəbulu zamanı belə tireotoksikoz periodik olaraq dekompensasiya oluna bilər. Bu problem “blokla və əvəzlə” sxeminin istifadə edilməsi ilə həll oluna bilər. Bu zaman dəmir tiamazolun böyük dozası ilə etibarlı şəkildə bloklanır. Eutireozun dayanıqlı saxlanması ifadə olunmuş endokrin oftalmopatiya zamanı xüsusilə vacibdir.

Anadangəlmə hipotireozun müalicəsini həyatın birinci ilində endokrinoloq, pediatr və nevropatoloq həyata keçirir. Diaqnoz təyin edildikdən dərhal sonra, həm də şübhəli hallarda natrium levotiroksin preparatları ilə əvəzedici terapiya başlamalıdır. Əksər ölkələrdə müalicə həyatın birinci ayından gec olmayaraq başlayır. Nəzarət qan götürülməsi əvəzedici terapiya başladıqdan 2 həftədən və 1,5 aydan sonra aparılır. Tiroksinin dozası individual olaraq seçilir, kliniki və laborator göstəricilər qeyd olunur (cədvəl 6.7.3.) Bütün sutkalıq dozanın səhər yeməkdən 30 dəq əvvəl, çox olmayan miqdarda su ilə verilməsi zəruridir. Balaca uşaqlara preparat səhər qidalanması zamanı, əzilmiş şəkildə təyin olunur. Hipotireozun ağır formalarında müalicəni levotiroksinin minimal dozalarından 25 mkqr/sut. artıq olmayaraq başlamaq lazımdır, doza optimala çatdırılana qədər, hər 7-10 gündən bir artırılmalıdır.

Bundan başqa, tireoid hormonlarına ehtiyacı bədən sahəsinə görə təyin edilir. Yeni doğulmuşlara levotiroksin ilə 150-200 mkq/m² dozada bədən səthinə, bir yaşından böyük uşaqlara 100-150 mkq/m² təyin etmək tövsiyyə olunur.

Cədvəl 6.7.3.

**Anadangəlmə hipotireozun əvəzedici terapiyası üçün
Levotiroksinin dozaları [172].**

Yaş	Levotiroksinin (mkq/kq/gün)
Başlanğıc doza	10 – 15
0 – 3 ay	8 – 12
3 – 6 ay	7 – 10
6 – 12 ay	6 – 8
1 – 3 il	4 – 6
3 – 10 il	3 – 5

Həyatın birinci ilində uşaqlarda T_4 səviyyəsinə fikir verilməlidir, çünki birinci aylarda TSH sekresiyası tənzimlənməsinin qayıdan əlaqə prinsipi üzrə pozulması mümkündür. Yalnız TSH səviyyəsinin qiymətləndirilməsi levotiroksinin yüksək dozalarının artıq təyininə gətirib çıxara bilər. TSH nisbətən yüksək səviyyəsi hallarında və sərbəst T_4 -ün normal səviyyəsində levotiroksinin dozası adekvat sayıla bilər. TSH sonrakı nəzarət təyini, T_4 həyatın birinci ilində hər 3-4 aydan bir təyin olunmalıdır.

Anadangəlmə hipotireozun müalicəsinin adekvat kriteriyaları:

- sərbəst T_4 səviyyəsinin normativlər daxilində olması (müalicə başladıqdan 1-2 həftə sonra normallaşır);
- TSH səviyyəsinin normativlər daxilində olması (müalicə başladıqdan 3-4 həftə sonra normallaşır);

- fiziki inkişaf göstəricilərinin normativlər daxilində olması (boy SDS, boy sürəti SDS, BKİ, SDS);
- yaşa uyğun olaraq uşağın psixomotor inkişafı;
- sümük yetişkənliyinin normal göstəriciləri (sümük yaşının pasporta uyğunluğu) [173].

Tranzitor hipotireozun müalicəsi. Natrium levotiroksinlə maksimal yaşa uyğun dozalarda hormonal profilin daimi nəzarəti tövsiyyə olunur. Tranzitor hipotiroksinemiya onun səbəbləri keçənə qədər ötüb gedə bilər.

Şübhəli hallarda 1 yaşdan diaqnozun dəqiqləşməsi aparılır. Uşağa 3-4 həftəlik levotiroksin ləğv edilir TSH səviyyəsi və zərdabda sərbəst T_4 təyin olunur.

TSH və sərbəst T_4 göstəriciləri normasına düşdükdən sonra müalicə kəsilir və TSH və sərbəst T_4 zərdabda yoxlanılır. 2 həftədən, 1 və 6 aydan sonra müalicə tamam kəsilir.

Əgər anadangəlmə hipotireoz diaqnozu təsdiq olunarsa, natrium levotiroksinlə müalicəni davam edib terapiyanın adekvatlığına daim nəzarət olunur.

Əgər TSH səviyyəsi terapiya fonunda nə vaxtsa levotiroksinin dozasının çatışmazlığı səbəbindən yüksəlsə və ya onun qəbul sxemi pozularsa, diaqnozu dəqiqləşdirmək üçün müalicəni kəsmək tövsiyyə olunmur. Bu halda anadangəlmə hipotireoz diaqnozu şübhə yaratmır.

Anadangəlmə hipotireozlu uşaqlara audioloji müayinə, erkən yaşda zəruri surdoloji və loqopedik kömək göstərilməsi (nitq bacarıqlarının formalaşma dövründə), mənimsəmə çətinlikləri baş verərsə individual pedaqoji müşayiət tövsiyyə olunur.

Hipotireozun müalicəsi zamanı problemlər. Levotiroksinlə əvəzedici terapiya təhlükəsizdir, sadədir və nisbətən ucuzdur. Lakin, L- T_4 -dən istifadə olunmasının çoxillik təcrübəsinə və TSH-ın və qan zərdabında tireoid hormonların təyin edilməsinin həssas və dəqiq üsul-

larının olmasına baxmayaraq, hipotireozun müalicəsində bir çox problemlər baş verə bilər (cədvəl 6.7.4).

Cədvəl 6.7.4

Hipotireozun müalicəsi zamanı problemlər [174].

	Problemlər
Ümumi	Müalicə sxeminə riayət olunmaması Həblərdə təsiredici maddənin səviyyəsinin aşağı olması Levotiroksinin sorulmasının pozulması T_4 -ün sidiklə tez çıxarılması Qreyvs xəstəliyinin müalicəsindən sonra tireoid funksiyasının yavaş-yavaş azalması
Dərmanların qarşılıqlı təsiri	Levotiroksinin sorulmasını azaldan vasitələr T_4 -ün metabolizmini sürətləndirən vasitələr Tiroksinəlaqələndirici qlobulinin səviyyəsini azaldan vasitələr
Ürək xəstəlikləri	Mövcud ürəyin işemik xəstəliyinin ağırlaşması
Sümüklərin mineral sıxlığı	Levotiroksinin dozasının aşması skeletə zərərli təsir edə bilər Levotiroksinin əvəzedici dozaları sümüklərdə mineralların səviyyəsini azaltmır
Hamiləlik	Levotiroksinin dozasının artırılması tələb oluna bilər
Ahıl yaşda hipotireoz	Diaqnostikanın çətinləşməsi İlkin levotiroksinin əvəzedici dozalarının aşağı olması
Subkliniki hipotireoz	Bu vəziyyətin müalicəsi yaxşı effekt verə bilər
Tranzitor hipotireoz	Bəziləri müvəqqəti Levotiroksinin təyin olunmasını tövsiyə edir Xəstələrin vəziyyətinin qiymətləndirilməsi ilə əsaslı katamnestic tədqiqatların aparılması vacibdir
Miksedematoz koma	Levotiroksin dozalarının seçilməsinin çətinliyi
Böyrəküstü vəzinin çatışmazlığı	Böyrəküstü vəzi və tireoid çatışmazlığının əlaqələnməsi Yalnız kortikosteroidlərlə müalicə zamanı TSH səviyyəsinin azalması

	İkincili (hipofizar) hipotireozun bəzi hallarında levotiroksin və kortokosteroidlərin birgə təyin olunması zərurəti
Əməliyyatdan əvvəl və sonrakı dövr	Əməliyyat öncəsi hipotireozun kompensasiyasına ehtiyac yoxdur Hipotireoid vəziyyəti anestetiklərin və sedativ vasitələrin adi dozasına qarşı həssaslığı artırır bilər
Ağ ciyər xəstəlikləri	Yuxuda tənəffüsün obstruktiv dayanması ilə hipotireoz arasında əlaqə Levotiroksinlə müalicə zamanı astmanın ağırlaşması
Psixi xəstəliklər	Hipotireozun psixi xəstəliklərlə əlaqəsi Levotiroksinlə müalicə zamanı psixi xəstəliklərin remissiyasının mümkünlüyü

6.8. MİKSEDEMATOZ KOMA (E03.5)

TƏYİNİ VƏ EPİDEMİOLOGİYASI

Miksedematoz (hipotireoid) koma uzun müddət kompensasiya olunmamış hipotireozun kəskin ağırlaşmasıdır. Onun patogenezinin əsasında tireoid hormonların ifadə olunmuş və uzunmüddətli çatışmazlığı durur. Son illərdə “miksedematoz koma” termini daha geniş istifadə olunur. Şüurdakı dəyişikliklər hipotireoid komanın vacib komponentidir, onun tam itməsi (koma özü) bu kəskin vəziyyətin bütün qalan komponentlərinin olması ilə bərabər baş verməyə də bilər [175,176]. Əgər “miksedematoz koma” terminini bir qədər geniş şərh etsək, bura şüurun tam itməməsi hallarını da əlavə etsək, ona daha çox rast gəlinir. Hipotireoid komanın yayılmasının real göstəriciləri məlum deyil, onun baş verməsi zamanı ölüm halları, hətta erkən aşkar edildikdə və təcili tədbirlər görüldükdə belə 30–60 % aralığında dəyişir [177].

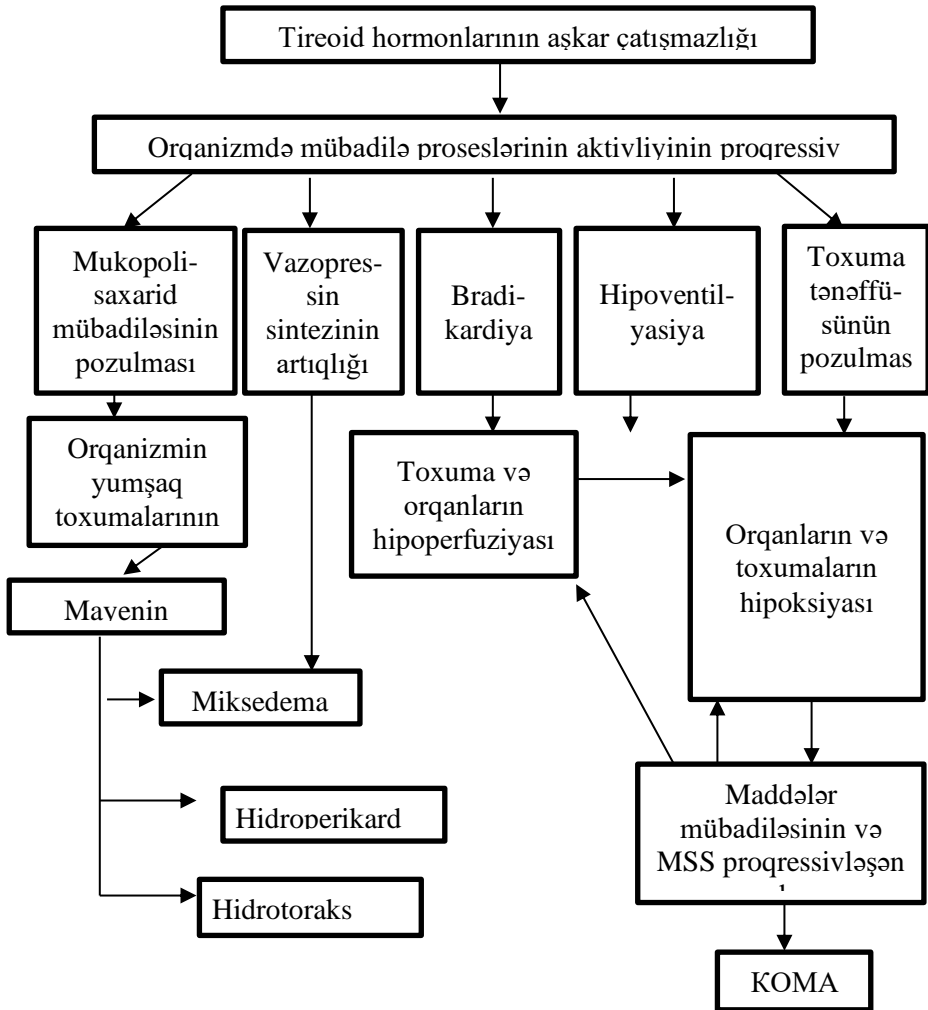
Miksedematoz koma 80% hallarda qoca yaşlı qadınlarda olur (60 yaşdan yuxarı). 90%-dən çox hallarda koma qış dövründə inkişaf edir [178,179].

ETİOLOGİYASI VƏ PATOGENEZİ

Miksedematoz komadan əvvəl həmişə çoxillik ağır hipotireoz anamnezi olur. Bu zaman bu diaqnozun heç də əvvəllər qoyulması vacib deyildir. Daha çox hallarda xəstələrdə hipotireozun bütün klassik simptomları – zəiflik, çəkinin bir qədər artması, qəbzlik, aşağı temperaturlara dözümsüzlük, quru, soyuq və kobudlaşmış dəri, alçaq, xırıltılı səs və s. iştirak edir. Bununla belə, hipotireoz qoca yaşlı adamlarda atipik və oliqosimptomlu (yalnız hipoxrom anemiya, yalnız hərəkətliyin azalması) keçir ki, bu da diaqnostikanı olduqca çətinləşdirir. Hipotireozun bəzi simptomları yaşla bağlı adi dəyişikliklər kimi (zəiflik, yaddaşın zəifləməsi və b.) şərh oluna bilər [180]. Hipotireoid komanın patogenezinin əsas mexanizmləri 6.8.1. sxemdə verilmişdir.

Hipotireozun miksedematoz komanın inkişafı ilə ağır dekompen-sasiyası çox vaxt əsas mübadilənin əlavə intensivləşməsini tələb edən hər hansı bir faktorun təsiri zamanı baş verir (cədvəl 6.8.1). Dekompen-sasiya faktorlarına daha tez-tez infeksiyalar (tez-tez pnevmoniya və urosepsis) və bir sıra göstərilən dərman preparatları aiddir.

Hipotireoid komanın inkişafının əsas patogenetik mexanizmləri.



Miksedematoz komanın inkişaf etməsinə səbəb olan faktorlar [181]

Xəstəliklər	Dərman preparatları
Mədə-bağırsaq qanaxmaları, yanıqlar	Amiodaron
Hipoqlikemiya	Anestetiklər
Hipotermiya	Barbituratlar
İnfeksiyalar	β -adrenoblokatorlar
Pnevmoniya	Diuretiklər
Qrip	Litium
Sidik yollarının infeksiyaları, urosepsis	Narkotiklər
Sepsis	Fenotiazinlər
Beyin qan dövranının pozulması	Fenitoin
Cərrahi müdaxilələr	Rifampisin
Travmalar	Trankvilizatorlar

KLİNİKİ ŞƏKLİ VƏ DİAQNOSTİKASI

Hipotireoid komanın əsas simptomları cədvəl 6.8.2.-də əks olunmuşdur. Bir qayda olaraq, hipotireozun bütün klassik simptomları: miksedematoz üz, ümumi şişkinlik, makroqlossiya, ptoz, periorbital şişkinlik, saçların seyrəlməsi olur. Ayaqlarda bir sıra hallarda basılma zamanı çökək qoymayan bərk şişkinlik aşkar olunur. QBV-nin palpasiyası, bir qayda olaraq, əlavə informasiya vermir, lakin bəzən onun böyüməsini aşkar etmək olar. Əgər xəstədə əməliyyatdan sonrakı xarakterik çapıq varsa, əməliyyatdan sonrakı hipotireoza şübhə yaranır. Nevroloji müayinədə vətər reflekslərinin gecikməsi aşkar olunur.

Düşüncədəki dəyişikliklər apatiyadan, yaddaşın və intellektin zəifləməsindən başlanır, sonra isə şüurda qarışıqlıq, az hallarda psixozlar inkişaf edir. Bir qayda olaraq, ifadə olunmuş yuxululuq diaqnozun qoyulmasına qədər bir neçə ay ərzində qeyd olunur. Bu zaman xəstələr gündə 20 saat ərzində yata bilirlər. Yuxu hətta çox vaxt qida qəbulunu da kəsir. Bir çox hallarda xəstəni oyatmaq mümkün olur, nadir hallarda vəziyyət komaya qədər çatır. Miksedematoz komanın digər tez-tez rast gəlinən simptomu hipotermiyadır. Bir qayda olaraq xəstələrdə bədən temperaturu $35,5^{\circ}\text{C}$ -dən aşağı olur. Lakin hipotermiya diaqnozun vacib əlaməti deyil, çünki ayrı-ayrı hallarda o olmur [182].

Əsas mübadilə səviyyəsinin və bədən temperaturunun aşağı düşməsi periferik vazokonstriksiyaya gətirib çıxarır ki, bunun nəticəsində hipotireozlu xəstələrdə çox vaxt diastolik hipertenziya aşkar olunur [176]. Miksedematoz koma üçün bradikardiya, ürək fəaliyyətinin və dövr edən qanın həcmnin azalması ilə şərtlənən arterial hipotenziya xarakterikdir.

Cədvəl 6.8.2

Hipotireoid komanın simptomları

Düşüncənin pozulması	Mədə-bağırsaq traktının peristaltikasının zəifləməsi
Alopesiya	Meteorizm
Sidik kisəsinin uzanması və distoniya	İflic ileus
Diastolik təzyiqin artması (erkən mərhələdə)	Miksedematoz meqakolon (gec mərhələ)
Hipotoniya (gec mərhələ)	Hiperventilyasiya
Bradikardiya	Hipotermiya
Vətər reflekslərinin dəyərləndirilməsi zamanı əzələlərin boşalmasının gecikməsi	Üzün miksedematoz cizgiləri Ümumi şişkinlik
Quru, soyuq və kobud dəri	Ayaqlarda bərk şişkinlik

Hipoventilyasiyaya səbəb orqanizmin hipoksiyaya və hiperkapniyaya olan həssaslıq həddinin azalmasıdır [181]. Resiptor disfunksiya, hipotireoz zamanı və həmçinin diafraqmanın zəifliyinin inkişaf etməsi nəticəsində tez-tez rast gəlir və yuxuda apnoe sindromunun inkişaf etməsi nəticəsində ağırlaşma bilər [183,184]. Miksedematoz koma üçün xarakterik olan laborator dəyişikliklər 6.8.3-cü cədvəldə göstərilmişdir.

Hipotireoid komaya praktiki olaraq həmişə, birincili hipotireoz səbəb olur. Bu zaman TSH səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlməsi və T_4 səviyyəsinin azalması aşkar olunur. Hipotireozun olmasının təsdiqləyən tədqiqatlarda da diaqnoz buna əsaslanır.

Hipotireoid koma zamanı kifayət qədər tez-tez rast gəlin hiponatriyemiyaya mayenin ekskresiyasının azalması səbəb olur. Bu da öz növbəsində antidiuretik hormonun adekvat olmayan yüksək sintezi nəticəsində baş verir [185]. Hiponatriyemiya qanın osmolyarlığının azalması ilə müşayiət olunur. Bir qayda olaraq, kreatinin səviyyəsi yüksəlmiş olur. Yadda saxlamaq lazımdır ki, hipoqlikemiyanın mümkün olan səbəblərindən biri də böyrəküstü vəzinin çatışmamazlığı ola bilər.

Cədvəl 6.8.3

Miksedematoz koma zamanı laborator dəyişikliklər

Anemiya	Hipoksiya
KFK səviyyəsinin yüksəlməsi	Leykopeniya
Kreatinin səviyyəsinin yüksəlməsi	Respirator asidoz
Transaminazaların səviyyəsinin yüksəlməsi	Hiperlipidemiya
Hiperkapniya	Hipoqlikemiya
Hiponatriyemiya	

Miksedematoz koması olan xəstələrə KFK səviyyəsinin yüksəlməsi və EKG-dəki qeyri-spesifik dəyişikliklərin aşkar olunması səbəbindən, səhvən miokard infarktı diaqnozu qoyulur. KFK və transami-

nazaların səviyyəsinin artmasının daha çox ehtimal olunan səbəbi hüceyrə membranlarının keçiriciliyinin pozulmasıdır [186]. Bu halda KFK-nın mənbəyi skelet əzələsidir. EKQ zamanı bradikardiya, dişciklərin voltajının enməsi, ST və T-nin qeyri-sprifik dəyişiklikləri, Hiss dəstəsi ayaqcıqlarının blokadasının müxtəlif variantları, QT intervalının uzanması aşkar edilir. Yadda saxlamaq lazımdır ki, miksedematoz koma miokard infarktı ilə müşayiət oluna bilər.

Qanın qaz tərkibinin analizi zamanı respirator asidoz, hipoksiya, hiperkapniya, çox halda yüngül leykopeniya, normositar anemiya aşkar olunur. Döş qəfəsinin rentgenoqrafiyasında ürəyin böyüməsi, perekarda ekssudat aşkar olunur.

MÜALİCƏSİ VƏ PROQNOZU

Müalicə reanimasiya şöbəsində aparılır, bu zaman tez-tez ağ ciyərlərin süni ventilyasiyasına ehtiyac olur. Tireoid hormonların istifadəsindən sonra mütləq daimi kardiomonitorinq lazımdır. Analeptiklərin və hipertenziv preparatların daxil edilməsindən qaçmaq lazımdır, çünki bu ürək aritmiyasının inkişafı riskini daha da artırır (onsuz da əvəzedici terapiyaya başladıqda risk kifayət qədər yüksəkdir). Hipotermiya zamanı xəstənin üstünü örtmək lazımdır. İsidicilərdən istifadə etmək olmaz, çünki tezlaşmış periferik vazodilyasiya hipotenziyaya və damar kollapsına səbəb ola bilər. Əgər xəstədə miksedematoz koma ehtimal olunursa, lakin onu yaxın zaman ərzində hormonal tədqiqatla təsdiq etmək olmur, xəstəyə levotiroksin əvəzedici terapiya göstərişi olur.

Miksedematoz koma zamanı əvəzedici terapiya üçün tireoid hormon preparatları dozasının müzakirəsi ədəbiyyatda böyük müzakirələrə səbəb olur. Levotiroksin monoterapiyasının, L-T₄ + L-T₃ kombinə olunmuş terapiyanın və hətta L-T₃ monoterapiyasının da tərəfdarları vardır. Qeyd edək ki, miksedematoz komanın nadir hallarda baş verməsi səbə-

bindən, tireoid hormon preparatlarının daxil edilmiş müxtəlif dozalarının effektivliyini və proqnozu əks etdirən nəzarət olunan tədqiqatlara rast gəlinmir. Hazırda tireoid hormon preparatlarının, xüsusilə də L- T_3 -ün, venadaxili yüksək dozada daxil edilməsindən praktiki olaraq imtina edilmişdir. Bir sıra müəlliflər miksedematoz koma zamanı T_4 -ün bioloji aktiv T_3 -ə konversiyasının pozulmasını və T_4 ilə ənənəvi monoterapiyanın uzunmüddət effektiv olmamasını, kiçik dozalarda T_3 -ün daxil edilməsinə səbəb kimi göstərirlər. Lakin belə müalicə müəyyən çətinliklərlə bağlıdır və ayrı-ayrı məlumatlara görə ölüm hallarını artırır.

Bir çox müəlliflər levotiroksinlə monoterapiyanı tövsiyə edirlər. İlk doza kimi 100-400 mq preparatın venadaxili yeridilməsi tövsiyə olunur. Sonralar xəstəyə gündə 75-100 mq dozada levotiroksin venadaxilinə, özü sərbəst preparat qəbul edənə qədər, daxil edilir. Bir sıra müəlliflər Levotiroksinin ilkin dozasının az olmasını – gündə 50-100 mq vena daxilinə, digərləri isə yüksək olmasını (gündə 300-500 mq venadaxilinə) tövsiyə edirlər. Xəstənin vəziyyəti nə qədər ağır olarsa, bir o qədər kiçik dozalardan istifadə olunmalıdır. Levotiroksin preparatları venadaxili daxil olunmaq üçün olmazsa, nazoqastral zond quraşdırılır və onunla həbləndirilmiş preparat daxil edilir.

Böyrəküstü vəzinin çatışmazlığı etibarlı şəkildə istisna olunana qədər hidrokortizon (hər 8 saata 100 mq) istifadəsi tövsiyə olunur. Hidrokortizon istifadəsinə qədər hormonal tədqiqat üçün qan götürülməlidir və TSH və T_4 -ün tədqiqatı ilə birgə kortizolun və AKTH-ın (adrenokortikotrop hormon) səviyyələri də müəyyən olunmalıdır. Mayenin saxlanması və ürəyə postyüklənmənin artması ilə müşayiət olunan, hidrokortizonun dozasını aşmamaq vacibdir. Müəlliflərin bir çoxu bütün xəstələrə hidrokortizon istifadəsini tövsiyə edirlər.

İnfeksiyalar tez-tez hipotireozun ağır dekompensasiyasına səbəb olur. Buna görə də pnevmoniyayı, sidik yollarının infeksiyasını və kəskin abdominal patologiyayı əvvəldən istisna etmək vacibdir. Bir sıra

müəlliflər geniş təsir spektrinə malik antibiotiklərin bütün xəstələrə təyin olunmasını tövsiyə edirlər [176].

Tədqiqatların sayının nisbətən çox olmaması səbəbindən mikse-dematoz koma zamanı proqnoz haqqında birmənalı danışmaq çətindir. Bəzi müəlliflərin fikrincə ölüm halları 30% təşkil edir, digər müəlliflərin məlumatına görə isə 60%-ə qədərdir [177,190]. Daha pis proqnoz ilə assosiasiya olunan faktorlar kimi ahıl yaş, bradikardiyanı və dayanıqlı hipotermiyanı göstərirlər [187].

6.9. SUBKLİNİKİ HİPOTİREOZ

TƏYİN OLUNMASI

Subkliniki hipotireoz – orqanizmdə tireoid hormonların səviyyəsinin hüdudlarda enməsi ilə şərtlənən sindromdur. Bu zaman T_4 -ün normal səviyyəsi ilə TSH səviyyəsinin orta yüksəlməsi müəyyən olunur. Subkliniki hipotireoz konsepsiyası ilk dəfə 1973-cü ildə Everd D. et al. [191] tədqiqatlarında irəli sürülmüşdür.

QBV-nin funksiyasının subkliniki pozulması haqqında təsəvvürlər TSH və T_4 -ün sintezi arasındakı münasibətlərin xarakterinə əsaslanır. TSH və T_4 səviyyələrinin dəyişməsi arasında xətti asılılıq mövcuddur. Buna əsasən, hələ norma hüdudunda belə T_4 -ün səviyyəsinin kiçik həddə azalması TSH səviyyəsinin dəfələrlə yüksəlməsinə gətirir.

“Subkliniki” termini hərfi mənada xəstəliyin hər hansı klinik təzahürlərinin olmaması mənasını daşıyır. Əslində, simptomların olub olmaması sorğu aparən həkimin diqqətindən və xəstənin öz orqanizmində baş verən kiçik dəyişikliklərə olan münasibətdən asılıdır. Tez-tez həkimlər xəstənin iş qabiliyyətinin azalması, əhvalının pis olması, yuxunun pozulması kimi qeyri-spesifik şikayətlərinə diqqət vermirlər. Xəstələr özləri periorbital şişkinliyə öyrəşirlər və onu yorğunluğun,

yuxusuzluğun təzahürü kimi sayırlar. Ahıl yaşlı xəstələr yuxululuğu, halsızlığı, ağırlığı, unutkanlığı, dərinin quruluşunu və digər simptomları özlərinə orqanizmdəki yaşla əlaqədar dəyişikliklər kimi izah edirlər. Belə simptomları laborator tədqiqatlardan sonra uyğun hormonal dəyişikliklər aşkar edildikdən sonra çox vaxt hipotireozla (o cümlədən subkliniki) əlaqələndirirlər. Digər tərəfdən, nəinki subkliniki, hətta aşkar hipotireoz zamanı belə xəstələr heç bir şikayət göstərməyə bilərlər.

EPİDEMIOLOGİYASI

Subkliniki hipotireoz kifayət qədər yayılmış vəziyyətdir və qadınlarda ona 3 dəfə daha çox rast gəlinir.

Populyasiyada subkliniki hipotireozla manifest olunmuşdan daha çox rast gəlinir. Əgər manifest olunmuş hipotireozun rast gəlinməsi 0,3-1,1% təşkil edirsə, subkliniki hipotireozla yaşdan və cinsdən asılı olaraq 1,2-15% əhalidə rast gəlinir [192]. Subkliniki hipotireozun rast gəlmə tezliyi yaşdan asılı olaraq artır [193].

DİAQNOSTİKASI

Bu diaqnozun qoyulmasının yeganə meyarı – T_4 -ün normal səviyyəsi və TSH-ın səviyyəsinin yüksək olmasıdır. QBV-nin funksiyasının qiymətləndirilməsi üçün vacib və kifayət olan tədqiqat yüksək həssaslıqlı üsullarla TSH səviyyəsinin müəyyən edilməsidir. TSH səviyyəsinin yüksək olması aşkar olunduqda, əlavə olaraq T_4 -ün səviyyəsi, TSH səviyyəsinin aşağı olması aşkarlandıqda isə sərbəst T_4 və T_3 öyrənilir.

ETİOLOGİYASI

Subkliniki hipotireozun etiologiyası kifayət qədər dəyişkəndir və manifest olunmuş hipotireozla üst-üstə düşür. Bir çox hallarda subkliniki hipotireoz autoimmun hipotireozun nəticəsində inkişaf edir. Subkliniki hipotireozun digər səbəbləri əvvəllər QBV-də aparılmış əməliyyat ya da toksiki ur səbəbindən radioaktiv yodla müalicə də ola bilər. Hərçənd ki, əməliyyatdan dərhal sonra çox vaxt eutireoz saxlanılır, subkliniki və manifest olunmuş hipotireoz isə cərrahi müalicənin uzaq nəticələri ola bilər. Başda və boyunda olan bədxassəli şişin radio-terapiyasından sonra da subkliniki hipotireoz inkişaf edə bilər [194, 195].

Bəzi müəlliflərin fikrincə, siqaret çəkmə antitireoid anticisimləri olan xəstələrdə hipotireozun manifestlənməsini tezləşdirə bilər [196].

KLİNİKİ ŞƏKLİ

Subkliniki hipotireozun kliniki şəkli haqqında ancaq retrospektiv danışmaq olar. Olan qeyri-spesifik şikayətləri, bir qayda olaraq, hipotireozla yalnız hormonal dəyişikliklər aşkar olunduqdan sonra əlaqələndirmək olur. Subkliniki hipotireoz zamanı bir çox orqan və sistemlər tərəfindən pozulmalar aşkar olunur.

Sinir sistemi. Daha çox emosional sahə zərər çəkir. Baş beyin orqanizmdə tireoid hormonların çatışmazlığına qarşı olduqca həssasdır. Bu əhvalın düşməsi və depressiya ilə təzahür edir. Howland R.H. [197] öz tədqiqatlarında hipotireozla müalicə ilə refrakter depressiya arasında əlaqəni təsdiqləyir.

Subkliniki hipotireoz zamanı qavrama funksiyası zəifləyir, yaddaş və diqqət pisləşir, intellekt aşkar və ya gizli aşağı düşür [198]. Baldini I.M. et al. [199], hipotireozlu xəstələrdə məntiqi yaddaşın pisləşməsini

(eutireoid uru olan xəstələrlə müqayisədə) aşkar etmiş və onlarda affektiv pozulmaları müəyyən etməmişlər.

Ürək-damar sistemi və lipid mübadiləsi. Subkliniki hipotireozun ürək-damar sisteminə və lipid mübadiləsinə təsiri haqqında bir çox işlər çap olunmuşdur. Sağlam şəxslərlə müqayisədə subkliniki hipotireozlu xəstələrdə yüksək sıxlıqlı lipoproteinlərin səviyyəsi aşağı düşür, aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin, triqliseridlərin, ümumi xolesterinin səviyyəsi isə yüksəlir və aterogenlik indeksi artır.

Subkliniki hipotireoz zamanı lipidlərin metabolizmi haqqında məsələ daha mürəkkəb və ziddiyyətli olaraq qalır. Subkliniki hipotireoza hiperxolesterinemiya olan şəxslərdə olmayanlara nəzərən 2-3 dəfə daha çox rast gəlinir [200]. Digər tərəfdən, subkliniki hipotireozlu xəstələr bütün hiper- və dislipidemiya üçün kiçik bir hissəsini təşkil edirlər. İkincili dislipidemiyanın səbəblərinin rast gəlinməsinə görə subkliniki hipotireoz şəkərli diabetdən sonra ikinci yeri tutur.

Hazırda, QBV-nin funksiyasının minimal azalmasının qanda ümumi xolesterinin səviyyəsinə aşkar effekt göstərməsinin əsaslı sübutu yoxdur. Müxtəlif tədqiqatlara görə zərdab xolesterinin səviyyəsinin yüksəlməsi dərəcəsinin yüksək [201], orta və hətta aşağı səviyyələri olur [202].

Bindels və başqaları [200] tədqiqatlarında göstərmişdir ki, hiperxolesterinemiya qadınlarda hipotireoza rast gəlinməsi qanda xolesterinin səviyyəsi normada olan qadınlara nəzərən təqribən 2 dəfə yüksək olur. Qadınlarda TSH səviyyəsinin 1 mVah./l qədər artması xolesterin səviyyəsinin 0,09 mmol/l, kişilərdə isə analoji olaraq 0,16 mmol/l artması ilə müşayiət olunur. TSH səviyyəsinin ümumi xolesterin və YSLP-xolesterinin nisbəti ilə müsbət korrelyasiyası mövcuddur. Bununla belə, bəzi tədqiqatlar sağlam şəxslərdə və subkliniki hipotireozlu xəstələrdə xolesterinin səviyyəsi arasında əhəmiyyətli fərqlər aşkar etməmişdir [203, 204].

Subkliniki hipotireoz zamanı aterogen və protektiv lipoproteinlərin səviyyəsinin dəyişməsi haqqında olan məlumatlar da ziddiyətlidir. Tədqiqatçıların çoxu subkliniki hipotireozlu xəstələrin qanında ASLP-nin yığılmasını qeyd edirlər. Belə ki, ASLP-nin və TSH-ın səviyyələri arasında müsbət və sərbəst T_4 -ün səviyyəsi ilə mənfi korrelyativ əlaqə mövcuddur [203]. Levotiroksin ilə əvəzedici terapiya adətən ASLP-nin səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə azalması ilə müşayiət olunur [205]. Bununla belə, Lithell et al. [206] subkliniki hipotireozlu xəstələrin zərdbasında levotiroksinin qəbulundan ASLP-nin səviyyə-sində əhəmiyyətli müsbət effektin olmasını qeyd etməmişlər.

Subkliniki hipotireoz zamanı qanda YSLP-nin səviyyəsi azalır [203] və həmçinin ümumi xolesterin/YSLP nisbəti də artır ki, bu da xəstələrdə aterosklerozun inkişaf etməsi riskini artırır. Digər mənbələrə görə, subkliniki hipotireozu olan və olmayan şəxslərdə YSLP-nin zərdb miqdarları arasında uyğun cinslər və yaşlar üzrə fərqlər aşkar olunmamışdır [204]. Subkliniki hipotireoz zamanı levotiroksin əvəz-edici terapiyası adətən YSLP-nin səviyyəsinin yüksəlməsi ilə müşayiət olunur [207]. Bununla belə, Danese M.D. və başqaları [208] tərəfindən yerinə yetirilmiş metaanalizin məlumatlarına görə, levotiroksin əvəz-edici terapiyası fonunda olmayan subkliniki hipotireozlu xəstələrdə YSLP-nin səviyyəsinin əhəmiyyətli yüksəlməsi baş vermir.

Subkliniki hipotireoz ahıl yaşlı qadınlarda aortanın aterosklerozu və miokard infarktının əhəmiyyətli risk faktorudur.

Bir sıra müəlliflər subkliniki hipotireoz zamanı hiperkoagulyasiyaya meyilli olmasını aşkar etmişlər və bunu levotiroksin əvəzedici terapiyanın təyin olunmasına əlavə arqument hesab etmişlər [209].

Bundan başqa, subkliniki hipotireoz zamanı endotelial vazodilyatasiya səviyyəsinin enməsi (erkən aterosklerozun markeri) aşkar olunmuşdur. Lekakis J. və başqaları [210] öz tədqiqatlarında endoteliasılı vazodilyatasiya ilə TSH səviyyəsi arasında mənfi korrelyativ əlaqənin olduğunu aşkar etmişlər.

Bir sıra müəlliflər öz tədqiqatlarında subkliniki hipotireozlu xəstələrdə sistolalar arasındakı intervalın uzanmasını və levotiroksin qəbulundan sonra müsbət dinamikanın olmasını göstərmişlər [211]. Digər tədqiqatda müəlliflər ÜİX olan xəstələrdə subkliniki hipotireoz və eutireoz zamanı ürək-damar sisteminin vəziyyətini qiymətləndirmişlər. Subkliniki hipotireozlu ÜİX xəstələrində 50% hallarda miokardın ağrısız işemiyasının simptomları və diastolik arterial təzyiq göstəricilərinin statistik əhəmiyyətli yüksəlməsi aşkar olunmuşdur [212].

Reproduktiv sistem. Bir çox tədqiqatların məlumatlarına görə subkliniki hipotireoz menstrual siklin və fertilliyin pozulmaları ilə müşayiət oluna bilər və ikincili hiperprolaktinemiyanın inkişafına səbəb ola bilər. Birincili hipotireozun hiperprolaktinematik hipofonadizmlə müştərəkliyi ədəbiyyatda Van Vik-Ross-Gennes sindromu adı altında tanınmışdır. Birincili hipotireoz zamanı hiperprolaktinemiya fenomeninin klassik izahı ondadır ki, tireoid hormonların azalmış səviyyəsi “əks əlaqə” prinsipi üzrə tiroliberinin hiperproduksiyasına səbəb olur ki, bu da yalnız TSH-ın deyil, həm də prolaktinin də sekresiyasının yüksəlməsinə gətirib çıxarır.

Bəzi müəlliflər reproduktiv yaşlı müxtəlif dərəcəli hipotireozu olan qadınların müayinəsi zamanı TSH, T_4 və prolaktinin səviyyələri arasında asılıq aşkar etməmişlər. Digərləri isə əksinə, birincili hipotireozu və normoprolaktinemiyası olan qadınlarda TSH, T_4 və prolaktinin səviyyələri arasında asılıq aşkar etmişlər [213, 214]. Analoji olaraq, Trummer H. et al (2001) TSH və prolaktinin səviyyələri arasında statistik əhəmiyyətli müsbət korrelyativ əlaqə aşkar etmişdir.

Hamilə qadınlarda subkliniki hipotireoz dölün əsəb sistemindəki dəyişikliklərin və mamalıq ağırlaşmalarının inkişafı riski ilə müşayiət olunur.

Digər orqan və sistemlərin dəyişməsi. Hipotireoz zamanı qanunauyğun olaraq, qan şəklinin dəyişmələri, daha tez-tez hipoxrom anemiya inkişaf edir. Subkliniki hipotireozlu xəstələrin 15,7-29,8%-də

hipoxrom anemiya aşkar olunur [215]. Gözdaxili təzyiqlə subkliniki hipotireoz arasında qarşılıqlı əlaqə aşkar olunmuşdur: subkliniki hipotireozlu xəstələrdə gözdaxili təzyiq hər iki gözdə nəzarət qrupu göstəricilərinə nəzərən statistik əhəmiyyətli yüksək olmuşdur [216]. Benfari G. et al. [217] subkliniki hipotireozla Reynke şişkinliyinin inkişafının yüksək riski arasında əlaqə tapmışlar. Bir sıra digər tədqiqatlarda subkliniki hipotireozlu xəstələrdə yüksək əzələ yorğunluğu, mialgiyalar, əzələ dartmaları [218], akustik refleks aşkar olunmuşdur [219].

MÜALİCƏ

TSH səviyyəsinin 4 mVah./l-dən yüksəyə qalxması – qeyri-adi vəziyyətdir, çünki sağlam şəxslərdə olduqca nadir hallarda rast gəlinir. Ayrılıqda TSH-ın yüksək səviyyəsi heç bir patoloji əhəmiyyət daşımır, lakin o QBV-nin sekretor fəaliyyətinin azalmasının markeridir.

Artıq subkliniki hipotireoz zamanı müxtəlif orqan və sistemlər tərəfindən pozulmalar aşkar edilir. Çoxsaylı tədqiqatlar göstərmişdir ki, artıq subkliniki hipotireoz mərhələsində levotiroksinlə əvəzedici terapiyanın təyin olunması metabolik sindromların normallaşmasına gətirir.

Levotiroksinin təyini fonunda ümumi xolesterinin səviyyəsinin azalması onun başlanğıc səviyyəsilə düz mütənasib olur. Subkliniki hipotireozlu xəstələrə əvəzedici terapiyanın təyin olunması onlarda yaddaşın və qavrama funksiyalarının yaxşılaşmasına, həyəcan hissəsinin itməsinə, gözdaxili təzyiqin düşməsinə (gözdaxili təzyiq yüksək olduqda) səbəb olur [216, 218].

6.9.1-ci cədvəldə subkliniki hipotireoz zamanı əvəzedici terapiya təyin olunmasının “lehinə və əleyhinə” olan arqumentlər göstərilmişdir.

**Subkliniki hipotireozun əvəzedici terapiyasının
əsas “müsbət və mənfi” tərəfləri**

“Lehinə” olan arqumentlər	“Əleyhinə” olan arqumentlər
1. TSH-ın yüksək səviyyəsi daha çox hallarda tireoid hormonların sintezi səviyyəsinin azalmasını göstərir	1. Xəstələrin bir çoxu müalicə fonunda vəziyyətlərində yaxşılaşmanı hiss etmirlər
2. Subkliniki hipotireoz tez-tez bir çox orqan və sistemlərin funksiyasının pozulması ilə assosiasiya olunur və əvəzedici terapiya fonunda bu pozulmalar geri qaydır	2. Bir çox xəstələrdə subkliniki hipotireozla bağlı dəyişikliklərin (dislipidemiya, depressiya və s.) göstəricilərində normallaşma qeyd olunmur
3. Subkliniki hipotireoz bir sıra xəstəliklərin uzaq riskinin yüksəlməsi ilə müşayiət olunur	3. Müalicə ömürlük medikamentoz terapiyanı nəzərdə tutur
4. Subkliniki hipotireozun müalicəsi bir çox hallarda ağırlaşmalarla müşayiət olunmur və nisbətən ucuzdur	4. Subkliniki hipotireozun riski digər risk faktorları ilə (dislipidemiya) əlaqəli olur
5. Hipotireozun subklinikidən aşkar inkişaf etməsi riski mövcuddur	5. Subkliniki hipotireozun müalicəsi onun daha çox rast gəldiyi xəstələr qrupunda (ürək xəstəliyi olan ahıl yaşlı xəstələr) daha problemlidir
6. Subkliniki hipotireozun spontan remissiyasının ehtimalı nisbətən aşağıdır	6. Subkliniki hipotireoz – olduqca yayılmış vəziyyətdir; onun müalicə olunmasının məqsədüuyğunluğu haqqında hazırda az sayda tədqiqatlar aparılmışdır ki, onların da nəticələri çox vaxt ziddiyyət təşkil edir

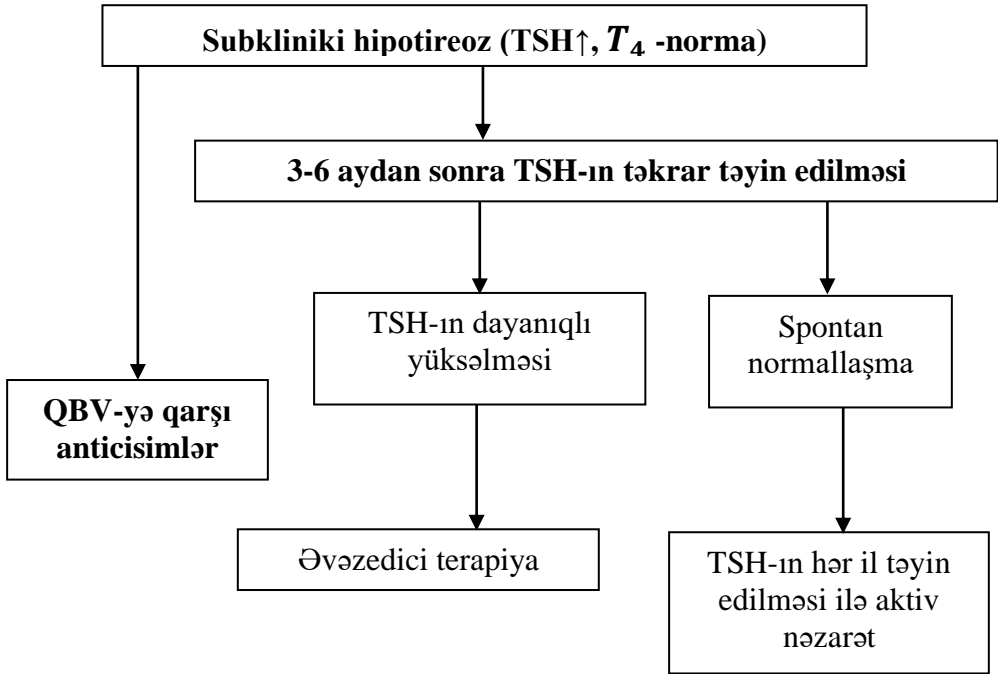
<p>7. Hamiləlik zamanı subkliniki hipotireoz dölün inkişafı üçün yüksək risk daşıyır</p>	<p>7. Bütün hallarda subkliniki hipotireozun müalicə olunmasının zəruriliyini qəbul etmək çox vaxt QBV-nin funksiyasının pozulmasının skrininqinin aparılması zəruriliyini qəbul etmək deməkdir ki, bu da daha çox çətinliklərlə bağlıdır</p>
--	---

Xəstədə subkliniki hipotireoz aşkar edildikdə, yadda saxlamaq lazımdır ki, əgər xəstənin anamnezində QBV-də cərrahi əməliyyatlar və I^{131} terapiyası yoxdursa, o zaman TSH səviyyəsinin təcrid olunmuş yüksəlməsi heç də həmişə birmənalı hipotireoza səbəb olmur. Yadda saxlamaq lazımdır ki, subkliniki hipotireoz tranzitor xarakter daşıya bilər, ağrısız və ya da doğuşdan sonrakı tireoditlər zamanı inkişaf edə bilər. Klinisist üçün xüsusi problem o zaman yaranır ki, xəstədə TSH-nin səviyyəsi yüksək olur onun isə heç bir şikayəti olmur. Ola bilsin ki, xəstənin şikayətləri onda olan subkliniki hipotireozdan deyil və ona levotiroksinin təyin edilməsi vəziyyətini heç cür dəyişməyəcəkdir.

Subkliniki hipotireozun ilk dəfə aşkar olunması zamanı əvəz-edicə terapiya təyin olunması tösiyə edilmir. Müəlliflərin bir çoxu 3-6 aydan sonra TSH və sərbəst T_4 səviyyəsinin təkrar təyin edilməsini tövsiyə edirlər. Müalicə TSH səviyyəsinin dayanıqlı yüksək olması aşkar olunduqda təyin edilir (şəkil. 6.9.1). Bu qaydadan istisna halı hamilə qadınlar təşkil edirlər. Onlara, hipotireozun manifest olunmuş ya da subkliniki olmasından asılı olmayaraq, tam əvəzedicə doza dərhal və həmin gün təyin olunur.

Subkliniki hipotireozun diaqnostika və müalicə alqoritmlərində tez-tez aparıcı göstəricilərdən biri kimi xəstədə QBV-yə qarşı anticimlərin olub-olmaması ilk növbədə də Anti-TPO qəbul olunur. Onlara uyğun olaraq, subkliniki hipotireozlu xəstələrdə Anti-TPO aşkar edilməsi levotiroksinin təyin edilməsinə əsas sayılır. Həqiqətən də, subkliniki hipotireozun əsas səbəbi autoimmun tireoiditdir və Anti-TPO-nin

olması gələcəkdə aşkar hipotireozun manifest olunması riskini əhəmiyyətli dərəcədə artırır. Bununla belə, Anti-TPO-ya qanunauyğun olaraq ağrısız tireoidit zamanı və sağlam populyasiyada da rast gəlinir.



Şəkil. 6.9.1. İlk dəfə subkliniki hipotireoz aşkar olunmuş xəstələrə nəzarətin taktikası

Xəstədə subkliniki hipotireoz aşkar olunduqda ən azından aşağıdakı məsələlər həll olunmalıdır:

1. Müayinəni 3-6 aydan sonra təkrar aparmaqla QBV-nin funksiyasının pozulmasının dayanıqlı xarakter daşması təsdiq olunmalıdır.
2. Nozoloji diaqnozun qoyulması (çox vaxt AİT haqqında danışılır və bu zaman onun doğuşdan sonrakı və ağrısız variantları nəzərə alınmalıdır)

3. Xəstələrdə hipotireozun simptomlarının olub olmaması aktiv dəyərləndirilməlidir, əvəzedici terapiya haqqında qərar qəbul edilərsə onların geriləməsinə diqqət yetirilməlidir.
4. Hipotireozun inkişaf etməsinin risk faktorları qiymətləndirilməlidir (QBV-yə qarşı anticisimlər).
5. Xəstəni yanaşı gedən patologiya səbəbindən müayinə etmək, onun olması əvəzedici terapiyanın təyin olunması qərarında öz əksini tapa bilər (ÜİX, ürək ritminin pozulması).
6. Problemin xəstə ilə müzakirə olunması - əvəzedici terapiya təyin olunmasının bütün müsbət və mənfi cəhətləri ona izah olunmalıdır.

Subkliniki hipotireozun müalicə prinsipləri manifest olunmuş hipotireozdan heç nə ilə fərqlənmir. Fərq onda ola bilər ki, levotiroksinin başlanğıc dozası subkliniki hipotireoz zamanı bir qədər aşağı ola bilər və adətən bədən çəkisinin hər kq-na 1 mkq təşkil edir. Sonralar, xəstəliyin inkişaf etməsindən asılı olaraq, onun dozası tam əvəzedici dozaya (1,6-1,8 mkq/q) qədər artırılır.

Subkliniki hipotireozlu gənc xəstələrə levotiroksin təyin edilməsində xüsusi təhlükə olmasa da, subkliniki hipotireozun daha çox rast gəlinədiyi ahi yaşlı xəstələrdə əvəzedici terapiya böyük mübahisələrə səbəb olur. Ürək-damar xəstəliyi olan xəstələrə, ilk növbədə də ürək aritmiyası olanlara, L-T₄ təyin edərkən daha çox diqqətli olmaq lazımdır. Əgər bu vəziyyətdə onun təyin edilməsi qərarı verilibsə, preparat, hemodinamika göstəricilərinə nəzarət olunmaqla, ilkin minimal dozada təyin edilir.

6.10. BÖYÜKLƏRDƏ HIPOTİREOZUN SKRİNİNQİ

TSH anadangəlmə hipotireozun skriningi üçün istifadə olunur. QBV-nin funksiyasının skrining qiymətləndirilməsi üçün TSH səviyyəsinin müəyyən edilməsinin həssaslıq və spesifiklik göstəriciləri

böyüklərdə uşaqlara nəzərən bir qədər fərqlidir. Bu xüsusilə xəstəxanaya yerləşdirilmiş xəstələrə aid edilir. Orta ağırlıqlı hipotireozlu ya da tireotoksikozlu xəstələr praktiki olaraq yalnız ambulator şəraitdə müalicə alırlar. Xəstəxanaya yatırılmış xəstələr arasında QBV-nin funksiyasının pozulmasının skriningi effektiv deyildir və bu səbəbdən ona göstəriş olmur.

Cədvəl 6.10.1

Anadangəlmə hipotireoz və düyünlü urun nümunəsində skrining müayinəyə göstərişlər

Skrining müayinəyə göstərişlər	Anadangəlmə hipotireoz	Düyünlü ur
Xəstəliyin kifayət qədər ağır olması	Müalicə aparılmadıqda kretinizm, yəni psixi və fiziki inkişafın ağır pozulmaları inkişaf edir	Düyünlü eutireoid urun patoloji əhəmiyyəti birmənalı deyil. Sonuncu bütün autopsiyaların 40%-də aşkar olunur.
Dəqiq skrining testi mövcudluğu	TSH	USM yüksək həssaslığa malikdir, lakin spesifikliyi aşağıdır. Çünki düyünlü urla kedən xəstəlikləri etibarlı diferensasiya etməyə imkan vermir.
Simptomlar meydana çıxdıqdan sonra deyil, müalicənin başlanğıc mərhələdə daha effektiv olması	Anadan olduğdan sonrakı yaxın günlər ərzində levotiroksin əvəzedici terapiyasının təyin olunması mümkün fəsadları demək olar ki, tamamilə aradan qaldırır. Hər “itirilmiş” həftə gələcəkdə normal inkişaf şansını əhəmiyyətli dərəcədə azaldır.	Eutireoid düyünlü urun müalicəsində öz effektivliyini sübut etmiş, yəni tibbi müdaxilənin xeyrinin onun riskindən üstün olduğu müalicə üsulları yoxdur.

QBV-nin funksiyasının pozulmasının skriningi öz effektivliyinə görə TSH-nın kəmiyyət səviyyəsinin müəyyən edilməsindən xeyli geri qalır [220].

QBV-nin düyünlü törəmələrinin aşkar edilməsi məqsədilə skrining USM (yəni, kliniki göstərişlər olmadan müayinənin keçirilməsi) aparılması tamamilə məqsədə uyğun deyil (cədvəl 6.10.2). Çünki onların orqanizm üçün patoloji mənası olduqca birmənalı deyildir.

Hipotireoz nisbətən tez rast gəlinən xəstəlikdir, yeni başvermə halları ildə hər 100 000-ə qadınlar üçün 3,5, kişilər üçün isə 0,6; 75-80 yaşlı qadınlar üçün isə ildə hər 10000-ə 14 yeni hadisə təşkil edir [157]. Beləliklə, daha çox hallarda hipotireoz 40 yaşdan yuxarı şəxslərdə rast gəlinir. Subkliniki hipotireoz lipid spektrinin aterogen dəyişiklikləri ilə müşayiət olunur ki, onlar da öz növbəsində ÜİX-in sübut olunmuş risk faktorudur. Hər şeyə əsasən, məhz bu şəxslər qrupunda hipotireozun skriningi daha effektiv olacaqdır. Bunlar Amerika Tireoid Assosiasiyasının tövsiyələrində öz əksini tapmışdır (cədvəl 6.10.2).

Tamamilə aydındır ki, yaş azaldıqca skriningin effektivliyi aşağı düşəcəkdir (cədvəl 6.10.3). Hər şeyə əsasən, uşaqlarda və yeniyetmələrdə skriningin aparılması praktiki olaraq mənasızdır. Bu mənada anadangəlmə hipotireozun neonatal skriningi istisna təşkil edir.

Cədvəl 6.10.2

Hipotireozun skriningi üzrə tövsiyələr

Amerika tireoid assosiasiyası [221].	Skrining yaşı 35-dən yuxarı olan bütün şəxslərə 5 il intervalı ilə göstərişdir; 60 yaşdan yuxarı xəstələr arasında hipotireoz skriningi tövsiyyə olunur. “Yeni halların aqressiv axtarışı ” hipotireozun inkişafının yüksək riski olan xəstələrə tövsiyyə olunur.
Amerika Klinik Endokrinoloqlar	Skrining ahıl yaşlı şəxslərə, xüsusilə qadınlara göstərişdir

Assosiasiyası (AACE), Endocrine practice – 2012	
Böyük Britaniya Kral Həkimlər Kolleci [222]	Bütün populyasiyanın skriningi əsassızdır, hipotireozun yüksək risk faktorları olduqda göstərişdir; hamilələrə münasibətdə mübahisə predmetidir
Amerika Həkimlər Kolleci (ACP), [223]	Simptomların olub-olmamasından asılı olmayaraq 50 yaşdan yuxarı bütün qadınlarda skrining aparılmalıdır.

Cədvəl 6.10.3

Hipotireoz və normal qocalmanın ümumi əlamətləri

Sistem	Təzahürlər
Dəri	Tüklərin və dərinin qalınlaşması və quruluğu, alopesiya tərləmənin azalması ya da olmaması
Ağ ciyərlər	Funksional ağ ciyər testlərinin pozulması; maksimal işgörmə qabiliyyətinin aşağı düşməsi Mexaniki ventilyasiyadan sonra müstəqil tənəffüsə keçməyin çətinliyi
Ürək	Bradikardiya; inotrop və xronotrop reaksiyaların zəifləməsi; auskultasiya zamanı uzaq ürək tonlarının karlaşması
Böyrəklər	Yumaqcıq filtrasiyası sürətinin azalması Sidiyi maksimal toplamaq və qarışdırmaq bacarığının zəifləməsi; Bəzi dərman vasitələrinin bədəndən çıxarılması sürətinin azalması
Mədə- bağırsaq traktı	Qəbizliyə gətirən peristaltikanın yavaşması; Qaraciyərin regenerativ bacarığının zəifləməsi; Bəzi maddələrin metabolizm sürətinin azalması.
Qan sistemi	Mikrositar, normositar və ya makrositar anemiya

Əsəb sistemi	Vətər reflekslərinin gecikməsi; Yerişdə qətiyyətsizlik
Sümük-əzələ sistemi	Hərəkətliliyin pozulması
Davranış və ali əsəb fəaliyyəti	Depressiya Demensiya

Uşaqlarda hipotireozun yayılması olduqca azdır, onlarda AİT-ə çox nadir hallarda rast gəlinir və QBV-nin dayanıqlı pozulması ilə nisbətən az hallarda müşayiət olunurlar [224]. Gənclərdə də həmçinin hipotireoza nisbətən nadir hallarda rast gəlinir. Hamilə qadınlar arasında hipotireozun yayılması 0,5-2,0%-ə çatır. Bu göstərici onlarda skrining aparılması üçün yetərli deyil, lakin qadında hamiləliyin erkən dövründə olan hipotireoz və bu dövrdə dölün öz QBV-sinin funksiya göstərməməsi onun əsəb sisteminin inkişafına çox böyük təhlükədir. Yenidoğulmuşlarda anadangəlmə hipotireoza təxminən 0,002% hallarda rast gəlinir. Lakin xəstəliyin ağırlığı ilə etibarlı diaqnostik kriterinin uyğunluğu və anadan olduğdan sonrakı ilk günlərdə əvəzedici terapiyanın təyin olunması ilə bütün xoşagəlməz nəticələrin aradan qaldırılması məsələni skriningin xeyrinə həll edir. Hamilə qadınlarda hipotireoza skrining aparılması bir sıra müəlliflər tərəfindən təklif edilsə də, bu məsələdə son nəticələr əldə olunmamışdır.

Bir sıra müəlliflər həkimə müraciət etmiş yaşı 50-dən çox olan bütün qadınlarda TSH səviyyəsinin müəyyən edilməsini tövsiyə edirlər. Əgər TSH səviyyəsi müəyyən olunmursa ya da 10 mVah/l və ondan yüksəkdirsə, o zaman sərbəst T_4 -ün səviyyəsi təyin edilməlidir, çünki yaşı 50-dən yuxarı olan hər 71-ci qadında QBV-nin funksiyasının ayırd olunmamış aşkar pozulmalarına rast gəlinir. 50 yaşdan cavan qadın və kişilərdə skrining müayinəsi göstərilir, çünki bu qruplarda QBV-nin funksiyasının aşkar, lakin tanınmamış pozulmalarına az rast gəlinir.

Amerika Tireoid Assosiasiyası yaşı 35-dən yuxarı olan bütün xəstələrdə 5 il intervalı ilə skrining müayinəsi aparılmasını tövsiyə edir [3].

QBV-nin pozulmalarının skriningi populyasiyada skriningin məqsədəuyğunluğunu əsaslandıran ümumi meyarlara cavab verir:

1. QBV-nin funksiyasının müxtəlif pozulmalarının yayılmaları əhəmiyyətli dərəcədir.

2. Aşkar hipotireoz və tireotoksikozun sağlamlıq üçün yaxşı məlum olan zərərli nəticələri vardır. Bununla yanaşı, xüsusilə də QBV-yə qarşı dövr edən anticisimləri olan şəxslərdə (subkliniki hipotireoz sərbəst T_4 -ün normal səviyyəsində TSH səviyyəsinin artması kimi müəyyən olunur. Bundan başqa, TSH səviyyəsi 10 mBV/l-dən yüksək olduqda subkliniki hipotireoz əvəzedici terapiya fonunda geri dönmə hiperxolesterinemiya ilə assosiasiya oluna bilər. Bəzi xəstələrdə subkliniki hipotireoz geri dönmə simptomlarla, o cümlədən koqnitiv pozulmalarla müşayiət olunur. Ahıl yaşlı şəxslərdə, xüsusilə də postmenopauza yaşında olan qadınlarda subkliniki hipotireoz ürək qulaqcıqlarının titrəməsi və sümük toxumasının mineral sıxlığının azalmasının yüksəlmiş riski ilə müşayiət olunur.

3. TSH səviyyəsinin müəyyən olunması QBV-nin funksiyasının pozulmasının istənilən variantlarının diaqnostikası üçün dəqiq, geniş əlçatan, etibarlı və nisbətən ucuz test sayılır.

a. Xəstələrdə həm hipotireozun, həm də tireotoksikozun müalicəsinin effektiv üsulları mövcuddur.

Beləliklə, hipotireozun skrininginin məqsədəuyğun olduğu qrupa hamiləliyi planlaşdıran qadınlar və yaşı 35-50-dən yuxarı olan qadınlar aid edilir. Bununla belə, böyüklərdə hipotireoza skrining aparılmasının məqsədəuyğunluğu haqqında yeganə fikir yoxdur. Onu da qeyd edək ki, onun tərəfdarları hər il artır (cədvəl 6.10.4).

Hipotireozun skrininginə olan göstərişlər [225]

Skrining göstərişdir	Anadangəlmə hipotireoz Tireotoksikozun müalicəsi fonunda Boyun nahiyəsinin şüalandırılması Hipofizdə əməliyyatlar və hipofizin şüalandırılması Amiodaron və litiumun qəbulu
Güman ki, göstərişdir	Hamiləliyin planlaşdırılması zamanı şəkərli diabet tip 1 Anamnezdə doğuşdan sonrakı tireoidit Qeyri-spesifik xarakterli şikayətlər göstərən, 40 yaşdan yuxarı qadınlar Refraktor depressiya; dövrlərin tez-tez dəyişməsi ilə bipolyar affektiv pozulmalar Turner və Daun sindromları Autoimmun genzli Addison xəstəliyi
Göstərişlər müzakirə olunur	Süd vəzisinin xərçəngi Demensiya Ailə anamnezində autoimmun tireopatiyalar Hamiləlik Piylənmə İdiopatik şişkinliklər
Göstəriş yoxdur	QBV-nin funksiyasının pozulmasının kliniki şəkli yoxdur, xəstəxanaya yerləşdirilmiş xəstələr ağır patologiyalıdır

Cədvəl 6.10.5-də verilən məlumat xəstəni hipotireoza görə risk qrupuna aid etməyə imkan verir (Amerika Tireoid Assosiasiyasının tövsiyələrinə əsasən).

Hipotireozun inkişafı üzrə risk qrupu [3].

Ailə anamnezi	<ol style="list-style-type: none"> 1. QBV-nin xəstəlikləri 2. Pernisioz anemiya 3. Şəkərli diabet 4. Böyrəküstü vəzinin birincili çatışmazlığı
Anamnez	<ol style="list-style-type: none"> 1. QBV-nin funksiyasının keçmişdə pozulması 2. Ur 3. QBV-də əməliyyatlar və ya I^{131} terapiyası 4. Şəkərli diabet 5. Vitiliqo 6. Pernisioz anemiya 7. Leykotrixiya (saçların vaxtından əvvəl ağarması) 8. Dərman preparatları (litium karbonat, yod preparatları – amiodaron, kontrast agentlər, suprafizioloji dozalarda kalium yodid, kəlp).
Laborator məlumatlar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperxolesterinemiya 2. Hiponatriemiya 3. Anemiya 4. Kreatinfosfokinaza və laktatdehidrogenazanın səviyyələrinin yüksəlməsi 5. Hiperprolaktinemiya

Hiperlipidemiyalı bütün xəstələrdə QBV-nin funksiyasının qiymətləndirilməsinin məqsədəuyğunluğu haqqında olan məlumat ziddiyətlidir. Bir tərəfdən, hipotireozlu şəxslərin çoxunda həqiqətən hiperxolesterinemiya rast gəlinir. Bundan başqa, ona subkliniki hipotireozu olan bir çox xəstələrdə rast gəlinir və o aterosklerozun risk faktorlarından biri sayılır. Digər tərəfdən, hiperxolesterinemiyası olan və olmayan şəxslər arasında subkliniki hipotireozun rast gəlmə göstəriciləri fərqlənmirlər [226]. Bundan başqa, bir sıra tədqiqatlarda subkliniki hipotireozun əvəzedici terapiyası fonunda xolesterin və aterogen lipoproteidlərin səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə azalması aşkar olun-

mamışdır [227]. Subkliniki hipotireoz ahıl yaşlı qadınlarda aortanın ateroskleroza və miokard infarktına yüksək risk daşıyır, lakin levotiroksinin əvəzedici terapiyası fonunda bu riskin azalması haqqında məlumatlar yoxdur [228].

Xəstələrin skrinq müayinəsi zamanı sərhəd (TSH) intervalında dəyişən göstəricilər aşkar edildikdə tələsik qərarlar vermək lazım deyil. Yüksək həssaslıqlı testlər vasitəsilə alınmış göstəricilər olmayan müayinə vəziyyətində müsbət yalan nəticələrin payı daha yüksəkdir, xüsusilə də hamiləliyin planlaşdırılması zamanı dövrü müayinələrin (bir neçə il intervalı ilə) vacibliyini izah etmək lazımdır.

6.11. ANADANGƏLMƏ HIPOTİREOZLU UŞAQLARIN DİSPANSER MÜŞAHİDƏSİ VƏ PROQNOZU

Anadangəlmə hipotireozlu uşaqlar endokrinoloq, nevroloq, surdo-loq, loqoped və başqa mütəxəssislər tərəfindən də müşahidə olunmalıdır. Dispanser müşahidənin müddətləri cədvəldə 6.11 təqdim edilmişdir.

Cədvəl 6.11.

Anadangəlmə hipotireozlu uşaqların dispanser müşahidəsi

	Keçirilmə müddəti	Aşkar edilə bilən qüsurlar
Endokrinoloq/pediatrın baxışı	Diaqnoz təsdiq olunduqdan sonra-hər 2 həftədən bir 3 aya qədər, daha 2-3 ayda 1 dəfə həyatın 1-ci ilində. 2-3 yaşından-6 ayda 1 dəfə.	Boyun ləngiməsi (həyatın 3-6 ayında müalicə olmadıqda), xondrodistrofik nisbətlər; psixomotor inkişafın geriləməsi; tez-tez respirator xəstəliklər, anemiya.

Hormonal müayinələr (TSH, sərbəst T_4)	Diaqnoz qoyulduqdan sonra - hər 2 həftədən bir 3 aya qədər, daha 2-3 ayda həyatın 1-ci ilində 1 dəfə. 2-3-cü ilindən – 6 ayda 1 dəfə (TSH səviyyəsi normal olarsa).	Birincili anadangəlmə hipotireozda TSH səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir, sərbəst T_4 səviyyəsi aşağıdır. İkincili anadangəlmə hipotireozda TSH səviyyəsi normal (aşağı ola bilər və ya mülayim arta bilər), sərbəst T_4 səviyyəsi azalır.
Qanın ümumi analizi	Həyatın 1-ci ili ərzində təyin tezliyi fərqlidir	Anemiya- normoxrom normositar, dəmir defisitli hipoxrom, makrositar, B_{12} – defisitli.
Qanın biokimyəvi analizi	Həyatın 1-ci ili ərzində təyin tezliyi fərqlidir	Hiperxolesterinemiya, dislipidemiya
EKG	Həyatın 1-ci ili ərzində	QRS komplekslərinin amplitudlarının azalması, bradikardiya
QBV USM	Diaqnoz təyin olunduqdan sonra; yoxlama – 1 yaşa qədər. Ur olarsa 6-12 ayda 1 dəfə	Aplaziya, hipoplaziya, QV ektopiyası, çoxdüynlü ur
ExoK	Həyatın 1- ci ili ərzində	İnkişafın anadangəlmə qüsurları; yaş perikardit, miokardın yığılma qabiliyyətinin azalması
Böyrəklərin USM	Həyatın 1-ci ili ərzində	Anadangəlmə qüsurların inkişafı

Əl daraqlarının rentgenoqrafiyası	İldə 1 dəfə	Sümük yaşının geri qalması
Diz oynaqlarının və pəncələrin rentgenoqrafiyası	Yenidoğulma dövründə	Bud sümüklərinin epifizlərinin, pəncələrin kubvari sümüklərin ossifikasiyasının pozulması
EEQ	5 yaşında	Ritmin diffuz yavaşaması, onun amplitudunun enməsi, görmə və eşitmə potensiallarının əmələ gətirdiyi latent dövrün uzanması
Nevroloqun baxışı	Həyatın 1-ci ilində 3-6 ayda 1 dəfə, daha göstərişlərə görə	Psixomotor inkişafın ləngiməsi; ataksiya, hərəkətlərin koordinasiyasının pozulması, spastik diplegiya, hipotoniya
Okulistin baxışı	Həyatın 1-ci ilində - ildə 1-2 dəfə ; daha göstərişlərə görə	Çəpgözlülük
Otolaringoloqun baxışı	Həyatın 1 – ci ili ərzində, daha sonra göstərişlərə görə	Dilin kökündə QV ektopiyanın varlığı
Audioloqun baxışı	12 ayında (erkən – göstərişlərə görə)	Neyrosensor karlıq
Loqopedin baxışı	4 – 5 yaşında	Nitq pozğunluğu (yüngüldən ağıra qədər)
QBV radioizotop skan edilməsi	5 yaşında	Aplaziya, QV ektopiyası

Psixoloqun baxışı	Birincili – 12-18 aylıqda; təkrar 5 yaşında	İntellektual inkişafın ləngiməsi, ümumi intellektin azalması, qısamüddətli yaddaşın pisləşməsi
Baş beynin MRT	Göstərişlərə görə	Dekompensə olunmuş anadangəlmə hipotireozda hipofizin hiperplaziyası, hippokampın ölçülərinin kiçilməsi, baş beynin strukturunun pozulması
QBV punksiyon biopsiyası	Göstərişlərə görə (çoxdüynlü ur)	QV-də adenomatozun varlığı, malignizasiyanın istisna olunması

Neyropsixi inkişafın proqnozuna münasibətdə bu birinci növbədə əvəzedici terapiyanın başlanğıc tarixindən asılıdır. Beləliklə, bəzi istisnalarla, anadangəlmə hipotireozlu bütün uşaqlar erkən və adekvat müalicədə optimal intellektual inkişafa nail olmaq imkanına malik olurlar.

ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

1. Boucai L., Hollowell J.G., Surks M.I. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011; Vol. 21 (1): 5–11.
2. Roberts C., Ladenson P.W. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004; Vol. 363 (9411): 793–803.
3. Ladenson P.W., Singer P.A., Ain K.B. et al. American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction // *Arch Intern Med*. 2000. Vol.160. P.1573-1575.

4. Arbelle J.E., Porath A. Practice guidelines for the detection and management of thyroid dysfunction. A comparative review of the recommendations // *Clinical Endocrinology*. 1999. Vol. 51. P.11-18.
5. McHenry C.R., Slusarczyk S.J. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and management // *Surgery*. 2000. Vol.128. №6. P.994-998.
6. Roudebush C.P., Hoyer K.E., DeGroot L.J. Compensated low-dose I-131 therapy of Graves' disease // *Ann. Intern. Med.* 1977. Vol.87. P.441.
7. Nygaard B., Hegedus L., Gervil M. et al. Influence of compensated I-131 therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease // *J. Int. Med.* 1995. Vol.238. P.491-497.
8. Aizawa Y., Yoshida K., Kaise N. et al. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis // *J. Clin. Endocrinol.* 1997. Vol. 46. №1. P.1-5.
9. Gomez N., Gomez J.M., Orti A. et al. Transient hypothyroidism after iodine-131 therapy for Grave's disease. // *J. J. Nucl. Med.* 1995. Vol. 36. № 9. P.1539-1542.
10. Huysmans D.A., Corstens F.H., Kloppenborg P.W. Long-term follow-up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine // *J. Nucl. Med.* 1991. Vol.32. P.27-30.
11. Nygaard B., Hegedus L., Nielsen K.G. et al. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules // *Clin. Endocrinol.* 1999. Vol.50. P.197-202.
12. Tell R., Sjudin H., Lundell G. et al. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer // *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys.* 1997. Vol.39. P.303-308.

13. Orgiazzi J. Hypothyroidism // *Thyroid International*. 1996. №3.
14. Laurberg P., Nohr S.B., Pedersen K.M. et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency // *Thyroid*. 2001. Vol.10. №11. P.951–963.
15. Markou K., Georgopoulos N., Kyriazopoulou V., Vagenakis A.G. Iodine-induced hypothyroidism // *Thyroid*. 2001. Vol.11. №5. P.501-510.
16. Perrild H., Hegeds L., Bastrup P.C. et al. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment // *Am. J. Psychiatry*. 1990. Vol.147. P.1508-1521.
17. Gaitan E., Cooksey R.C., Legan J. et al. Antithyroid and goitrogenic effects of coal-water extracts from iodine-sufficient goiter areas // *Thyroid*. 1993. Vol.3. P.49–53.
18. Trip M.D., Wiersinga W.M., Plomp T.A. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism // *Am. J. Med*. 1991. Vol.91. P.507-511.
19. Martino E., Safran M., Aghini-Lombardi F. et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy // *Ann. Int. Med*. 1984. Vol.101. P.28-34.
20. Rose S.R. Disorders of thyrotropin synthesis, secretion, and function // *Curr. Opin. Pediatr*. 2000. Vol.12. №4. P.375-381.
21. Нейроэндокринология: Клинические очерки / Под ред. Е.И.Маровой. – Ярославль: ДИА-прес, 1999.
22. Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с эндокринными заболеваниями. – М., 2014. С. 183-214.
23. Fisher D.A. Disorders of the thyroid in the newborn and infant, in Sperling M.A., Ed. *Pediatric Endocrinology*. - WB Saunders, 2002 (in press).

24. Безлер Ж.А., Логинова И.А. Врожденный транзиторный гипотиреоз. Учебно-методическое пособие. Минск, БГМУ. 2011.28с.
25. Ahmad N, Irfan A, Al Saedi SA. Congenital hypothyroidism: Screening, diagnosis, management, and outcome. *J Clin Neonatol*. 2017, 6, p. 64-70.
26. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism . *Clinical Endocrinology*, 2009, 71, p.739–745.
27. Smith T.J., Bahn R.S., Gorman C.A. Connective tissue, glycol-saminoglycans, and diseases of the thyroid// *Endocr. Rev*. 1989. Vol.10. P.366-391.
28. Muller M.J., Seitz H.J. Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part III. Protein metabolism in hyper- and hypothyroidism// *Klin. Wochenschr*. 1984. Vol.62. №3. P.97-102.
29. Shah J.H., Motto G.S., Papagiannes E., William G.A. Insulin metabolism in hypothyroidism// *Diabetes*. 1975. Vol.24 P.922.
30. Thompson G.R. A handbook of hyperlipidemia// Merck & Co. London, 1990.
31. Abrams J.J., Grundy S.M. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man // *J. Lipid. Res*. 1981, Vol.22 P.323.
32. Scarabottolo L., Trezzi E., Roma P., Gatapano A.L. Experimental hypothyroidism modulates the expression of the low density lipoprotein receptor by the liver// *Atherosclerosis*. 1986. Vol.59 P.329.
33. Kahali G. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism// *Thyroid* 2000. Vol.10. №8. P.665-679.

34. Tan K., Shiu S., Kung A. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol.83 P.140-143.
35. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Homocysteine and vascular disease// *Lancet.* 1999. Vol.354. P.407-413.
36. McCully K. Homocysteine and vascular disease// *Nat. Med.* 1996. Vol.2. P.386-389.
37. Diekman M. J., van der Put N.M., Blom H.J. et al. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2001. Vol.54. P.197-204.
38. Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome// *Thyroid.* 1999. Vol.9. P.79-84.
39. Rovet J.F. Congenital hypothyroidism: long-term outcome// *Thyroid.* 1999. Vol.9. P.741-748.
40. Dickerman Z., De Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening program for CH-a longitudinal study // *Clin. Endocrinol.* 1997. Vol.47. P.649-654.
41. Price T.R., Netsky M.G. Myxedema and ataxia: Cerebellar alterations and «neural myxedema bodies»// *Neurology.* 1966. Vol.16, №10. P.957-962.
42. Smith C.D., Ain K.B. Brain metabolism in hypothyroidism studied with ³¹P magnetic-resonance spectroscopy// *Lancet.* 1995. Vol.345 P.619-620.
43. Dugbartey A.T. Neurocognitive aspects of hypothyroidism// *Arch. Int. Med.* 1998. Vol.158. P.1413-1418.
44. Cleare A.J., McGregor A., O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT

- activity and depression // *Clin. Endocrinol.* 1995. Vol.43. P.713-719.
45. Aronson R., Offman H.J., Joffe R.T., Naylor C.D. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1996. Vol.53. P.842-848.
46. Pendred V. Deaf-mutism and goitre. *Lancet.* 1896;2(3808):532.
47. Arwert L.I., Sepers J.M. Goitre and hearing impairment in a patient with Pendred syndrome. *Neth J Med.* 2008;66(3):118-120. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2461>.
48. Borck G., Seewi O., Jung A., Schönau E., Kubisch C. Genetic causes of goiter and deafness: Pendred syndrome in a girl and cooccurrence of Pendred syndrome and resistance to thyroid hormone in her sister. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2106-2109.
49. Чумаков В.И., Агеева С.А. Гипотиреоз и патология Л.О.Рорганов (обзор). *Вестник оториноларингологии.* 1982; 2:77-80.
50. Khechinaschvili S., Metreveli D., Svanidze N., Knothe J., Kevanishvili Z. The hearing system under thyroid hypofunction. *Georgian Med News.* 2007;144:30-33.
51. Novak F.J. Hyperesthetic rhinitis and myxedema. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology.* 1927;36(3):829-836.
52. Walsh T.E. Vasomotor rhinitis. *Laryngoscope.* 1950;60(4):360-367.
53. Загорянская М.Е. Роль дисфункции щитовидной железы в развитии вазомоторного ринита. *ЖУНГ.* 1970;5:63-67.
54. Линьков В.И., Гребенщикова Л.А., Подкопаев В.К., Боровкова Т.С. Вазомоторный ринит у больных с дисфункцией щитовидной железы. *Материалы 16 съезда оториноларингологов России.* Сочи. 2001.
55. Ritter F.N. The effects of hypometabolism upon the ear, nose and throat. *Laryngoscope.* 1967;77:1427-1479.

56. Günel C., Başak H.S., Güney E. The relationship between hypothyroidism and rhinitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2010; 20(4): 163-168.
57. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тироидология. М.: Медицина; 2007.
58. Абрамова Н.А., Александров А.А., Андреева Е.Н. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
59. Hilger J.A. Otolaryngologic aspects of hypometabolism. *Annals of Otol-Rhinol Laryngol.* 1956;65(2):395-413.
60. Weisskopf A. Connective tissue: a synthesis of modern thought and its impact on the understanding of nasal disease. *Laryngoscope.* 1960;70:1029-1059.
61. Reiss M. Dysphagia as a symptom of myxedema. *Praxis (Bern 1994).* 1998;87(18):627-629.
62. Başal Y., Günel C., Eliyatkin N. The effect of experimental hypothyroidism on nasal mucosa. *Tr-ENT.* 2018;28(1):21-25.
63. Марова Е.И., Ахкубекова Н.К., Рожинская Л.Я. и др. Кальций-фосфорный обмен и костный метаболизм у больных с первичным гипотиреозом. // *Остеопороз и остеопатии.* 1999. №1. С.13-16.
64. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. 2-е изд. М.: Издатель Макеев, 2000.
65. Bouillon R., De Moor P. Parathyroid function in patients with hyper- or hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974. Vol.38. P.999-1004.
66. Foscolo G.; Roiter I., De Menis E. et al. Bone metabolism in primary hypothyroidism in the adult // *Minerva Endocrinologica.* 1991. Vol.16, №1. P.7-10.

67. Bouillon R., Muls E., De Moor P. Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxy vitamin D3 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980. Vol.51. P.793-797.
68. Khaleeli A.A., Griffith D.G., Edwards R. The clinical presentation of hypothyroid myopathy// *Clinical Endocrinology.* 1983. Vol.19. P.365-376.
69. Debre R., Semelaigne G. Syndrome of diffuse muscular hypertrophy in infants causing athletic appearance: Its connection with congenital myxedema // *Am. J. Dis. Child.* 1935. Vol.50. P.1351.
70. Famulski K.S., Pilarska M., Wrzosek A., Sarzala M.G. ATPase activity and protein phosphorylation in rabbit fast skeletal muscle sarcolemma // *Eur. J. Biochem.* 1988. Vol.171. P.364-368.
71. Simonides W.S., Brent G.A., Thelen M.H. et al. Characterization of the promoter of the rat sarcoplasmic endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 1 gene and analysis of thyroid hormone responsiveness// *J. Biol. Chemistry.* 1996. Vol.2717 №50. P.32048–32056.
72. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system// *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol.344. №7. P.501-509.
73. Park K.W., Dai H.B., Ojamaa K. et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries// *Anesth. Analg.* 1997. Vol.85. P.734-738.
74. Ojamaa K., Klemperer J.D., Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle// *Thyroid.* 1996. Vol.6. P.505-512.
75. Wieshammer S., Keck F.S., Waitzinger L. et al. Acute hypothyroidism slows the rate of left ventricular diastolic relaxation// *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1989. Vol.67 P.1007-1010.
76. Ladenson P.W., Sherman S.I., Baughman K.L. et al. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with

- dilated cardiomyopathy and hypothyroidism// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. Vol.89. P.5251-5255.
77. Bengel F.M., Nekolla S.G., Ibrahim T. et al. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol.85. P.1822-1827.
 78. Cai Y., Ren Y., Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res.* 2011; Vol. 34 (10): 1098–105.
 79. Marcisz C., Jonderko G., Kucharz E.J. Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy. *Am J Hypertens.* 2001; Vol. 14: 995–1002.
 80. Liu D., Jiang F., Shan Z., Wang B. et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure // *J. Hum. Hypertens.* 2010. Vol. 24, N 2. P. 134–138.
 81. Polikar R., Burger A.G., Scherrer U., Nicod P. The thyroid and heart// *Circulation.* 1993. Vol.87. P.1435-1441.
 82. Levey G.S., Skelton L., Epstein S.E. Decreased myocardial adenyl cyclase activity in hypothyroidism// *J. Clin. Invest.* 1969. Vol.48. P.2244-2250.
 83. Santos A.D., Miller R.P., Puthenpurakal K.M. et al. Echocardiographic characterization of the reversible cardiomyopathy of hypothyroidism// *Am. J. Med.* 1980. Vol.68 P.675-682.
 84. Neshar G., Zion M.M. Recurrent ventricular tachycardia in hypothyroidism-report of a case and review of the literature// *Cardiology.* 1988. Vol.75. P.301-306.
 85. Keating F.R., Parkin T.W., Selby J.B., Dickinson L.S. Treatment of heart disease associated with myxedema// *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1961. Vol.3. P.364-381.

86. Gerdes A.M., Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010; Vol. 122: 385–93.
87. Khalife W.I., Tang Y.D., Kuzman J.A., Thomas T.A. et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reverses ischemia and prevents myocyte loss and progressive LV dysfunction in hamsters with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; Vol. 289: H2409–15.
88. Mourouzis I., Forini F., Pantos C., Iervasi G. Thyroid hormone and cardiac disease: from basic concepts to clinical application. *J Thyroid Res*. 2011; ID 958626.
89. Pingitore A., Landi P., Taddei M.C., Ripoli A. et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am.J Med*. 2005; Vol. 118: 132–6.
90. Iervasi G., Pingitore A., Landi P., Raciti M. et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2003; Vol. 107: 708–13.
91. Lewis E. Braverman, David H. Ingbar Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text*, 2005. P. 155-159.
92. Ladenson P.W., Goldenheim P.D., Ridgway E.C. Prediction and reversal of blunted ventilatory responsiveness in patients with hypothyroidism// *Am. J. Med*. 1988. Vol.84. P.877-883.
93. Zwillich C.W., Ierson D.J., Hofeldt F.D. et al. Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism// *N. Engl. J. Med*. 1975. Vol.292. P.662-665.
94. Gottehrer A., Roa J., Stanford G.G. et al. Hypothyroidism and pleural effusions// *Chest*. 1990. Vol.98. P.1130-1132.
95. Pelttari L., Rauhala E., Polo O. et al. Upper airway obstruction in hypothyroidism// *J. Intern. Med*. 1994. Vol.236. P.177-181.
96. Curnock A.L., Dweik R.A., Higgins B.H. et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension // *Am. J. Med. Sci*. 1999. Vol.318, №5. P.289-292.

97. Rahman Q., Haboubi N.Y., Hudson P.R. et al. The effect of thyroxine on small intestinal motility in the elderly// Clin. Endocrinol. 1991. Vol.35. P.443-446.
98. Burnett J.R., Crooke M.J., Delahunt J.W., Feek C.M. Serum enzymes in hypothyroidism // New Zealand Med. J. 1994. Vol.107, №985. P.355-356.
99. Beyer I.W., Karmali R., Demeester Mirkine N. et al. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism // Thyroid. 1998. Vol.8. №11. P.102-1031.
100. Amino N., Kuro R., Yabu Y. et al. Elevated levels of circulating carcinoembryonic antigens in hypothyroidism// J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981. Vol. 52. P.457-462.
101. Inkinen J., Sand J., Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism// Hepatogastroenterology. 2000. Vol.47. №34. P.919-921.
102. Salomon M.I., DiScala V., Grisham E. et al. Renal lesions in hypothyroidism: a study based on kidney biopsies// Metabolism. 1967. Vol.16. P.846-852.
103. Discala V.A., Kinney M.J. Effects of myxedema on the renal diluting and concentrating mechanism // Am. J. Med. 1971. Vol.50. P.325-335.
104. Hanna F., Scanlon M.F. Hyponatraemia, hypothyroidism and role of arginine-vasopressin// Lancet. 1997. Vol.350. P.755-756.
105. Перминова С.Г., Ибрагимова М.Х., Назаренко Т.А., Каширова Т.В., Фадеев В.В. Бесплодие и гипотиреоз. Проблемы женского здоровья. 2008; 3 (2): 65-75.
106. Мельниченко Г.А. (ред.). Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Методическое пособие для врачей. М.: Эндокринологический научный центр РАМН; 2003.
107. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Акушерство: Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016: 814-23.

108. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2010: 151-62
109. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 113-43.
110. Foeldes J., Vana S., Banos C. et al. The measurement of the serum sex-hormone binding globulin in various thyroid diseases // *Acta Medica Hungarica*, 47 (1-2) 81-90 (1990).
111. Donnelly P., White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism: reversal of hypogonadotrophic hypogonadism with replacement thyroxine// *J.Clin.Endocrino.*2000.Vol.52,№2, P.197-201.
112. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-аменорея. М., Медицина, 1985.
113. Honbo K.S., Van Herle A.J., Kellett K.A. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism// *Am. J. Med.* 1978. Vol.64. P.782-787.
114. Trummer H., Ramschak-Schwarzer S., Haas J. et al. Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males// *Fertil. Steril.* 2001. Vol.76. P.254-257.
115. Krassas G.E., Pontikides N., Kaltsas Th. et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism// *Clin. Endocrinol.* 1999. Vol.50. P.655-659.
116. Samuels M.H., Veldhuis J.D., Henry P., Ridgway E.C. Pathophysiology of pulsatile and copulsatile release of thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and alpha-subunit// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. Vol.71 P.425-432.
117. Lincoln S.R., Ke R.W., Kutteh W.H. Screening for hypothyroidism in infertile women// *J. Reprod. Med.* 1999. Vol.44, №5. P.455-457.

118. Arojoki M., Jokimaa V., Juuti A. et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland// *Gynecol Endocrinol.* 2000. Vol. 14, №2. P.127-131.
119. Sarlis N.J., Brucker-Davis F., Doppman J.L., Skarulis M.C. MRI-demonstrable regression of a pituitary mass in a case of primary hypothyroidism after a week of acute thyroid hormone therapy// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol.82 P.808-811.
120. Valcavi R., Valente F., Dieguez C. et al. Evidence against depletion of the growth hormone (GH)-releasable pool in human primary hypothyroidism: studies with GH-releasing hormone, pyridostigmine, and arginine// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol.77. P.616-620.
121. Miell J.P., Zini M., Quin J.D. et al. Reversible effects of cessation and recommencement of thyroxine treatment on insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in patients with total thyroidectomy// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol.79. P.1507-1512.
122. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Заместительная терапия первичной хронической надпочечниковой недостаточности // *Пробл. Эндокринолог.* 2000. Т.46. №3. С.31-45.
123. Фадеев В.В., Шевченко И.В., Мельниченко Г.А. Аутоиммунные полигландулярные синдромы // *Пробл. Эндокринолог.* 1999. Т.45, №1. С.47-54.
124. Stoffer S.S., Jiang N-S., Gorman C.A., Pikler G.M. Plasma catecholamines in hypothyroidism and hyperthyroidism// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973. Vol.36 P.587.
125. Polikar R., Kennedy B., Maisel A. et al. Decreased adrenergic sensitivity in patients with hypothyroidism// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990. Vol.15. P.94-98.
126. Hofbauer L.C., Heufelder A. Congulation disorders in thyroid disease// *Europ. J. Endocrinol.* 1997. Vol.136. P.1-7.

127. Chadarevian R., Bruckert E., Leenhardt L. et al. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol.86, №2. P.732-737.
128. Natori J., Shimizu K., Nagahama M., Tanaka S. The influence of hypothyroidism on wound healing. An experimental study// *Nippon. Ika. Daigaku. Zasshi.* 1999. Vol.66, №3. P.176-180.
129. Davis A.T. Psychotic states associated with disorders of thyroid function// *Intern. J. Psychiatry Med.* 1989. Vol.19. №1. P.47-56.
130. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998.
131. Seshadri M.S., Samuel B.U., Kanagasabapathy A.S., Cherian A.M. Clinical scoring system for hypothyroidism: is it useful?// *J. Gen. Intern. Med.* 1989. Vol.4. P.490-492.
132. Snyder P.J., Utiger R.D. Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone by small quantities of thyroid hormones// *J. Clin. Invest.* 1972. Vol.51. P.2077-2084.
133. Murray I.P. Detecting hypothyroidism// *Lancet.* 1969. Vol.1. №7594.P.577.
134. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study// *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160, №4. P.526-534.
135. Spencer C.A., LoPresti J.S., Guttler R. B. et al. Application of a new chemiluminescent thyrotropin assay to subnormal measurements// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. Vol.70. P.453-460.
136. Ishii H., Inada M., Tanaka K. et al. Induction of outer and inner ring monodeiodinases in human thyroid gland by thyrotropin// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983. Vol.57. P.500-505.
137. Lum S.M., Nicoloff J.T., Spencer C.A., Kaptein E.M. Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine

- values in a thyroxine-deficient state in man// J. Clin. Invest. 1984. Vol.73.P.570-575.
138. Beck-Peccoz P., Amr S., Menezes-Ferreira M.M. et al. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone// N. Engl. J. Med. 1985. Vol.312. P.1085-1090.
 139. Papandreou M.J., Persani L., Asteria C. et al. Variable carbohydrate structures of circulating thyrotropin as studied by lectin affinity chromatography in different clinical conditions// J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol.77. P.393-398.
 140. Persani L., Borgato S., Romoli R. et al. Changes in the degree of sialylation of carbohydrate chains modify the biological properties of circulating thyrotropin isoforms in various physiological and pathological states// J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol.83. P.486-492.
 141. Fisher D.A., Nelson J.C., Carlton E.I., Wilcox R.B. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. Thyroid 2000; 10: 229-34.
 142. Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. Endocrine Development 2014, 26, p. 60–78.
 143. Leger J., Olivieri A., Donaldson M. et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014 , 99, 2. p. 363–384.
 144. Вадина Т.А. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, структура и социальная адаптация. // автореф. канд. диссертации - М., 2011 - 26 с.
 145. Chang Y.W., Lee D.H., Hong Y.H., et al. Congenital Hypothyroidism: Analysis of Discordant US and Scintigraphic Findings. Radiology 2011, Vol. 258, 3, p. 872-879.

146. Shoen Edgar J., Clapp Wesley, Trinh T., et al. The Key Role of Newborn Thyroid Scintigraphy with Isotopic Iodine (¹²³J) in Defining and Managing Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*, 2004, 114, p. 683-688.
147. van Engelen K., Mommersteeg M.T., Baars M.J. et al. The ambiguous role of NKX2-5 mutations in thyroid dysgenesis. *PLoS ONE* 2012, 7, e52685.
148. de Filippis T., Gelmini G., Paraboschi E. et al. A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. *Human Molecular Genetics* 2017, 26, p. 2507–2514.
149. Carré A., Stoupa A., Kariyawasam D. et al. Mutations in *BOREALIN* cause thyroid dysgenesis. *Human Molecular Genetics* 2017, 26, p. 599–610.
150. Targovnik H.M., Citterio C.E., Rivolta C.M. Iodide handling disorders (NIS, TPO, TG, IYD). *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017, 31, p. 195–212.
151. Park K.J., Park H.K., Kim Y.J. et al. *DUOX2* Mutations Are Frequently Associated With Congenital Hypothyroidism in the Korean Population. *Annals of Laboratory Medicine*, 2016, 36, p. 145–153.
152. Muzza M. & Fugazzola L. Disorders of H₂O₂ generation. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017, 31, p. 225–240.
153. Srichomkwun P., Takamatsu J., Nickerson D.A. et al. *DUOX2* Gene mutation manifesting as resistance to thyrotropin phenotype. *Thyroid* 2017, 27, p. 129–131.
154. Abu-Khudir R., Paquette J., Lefort A. et al. Transcriptome, methylome and genomic variations analysis of ectopic thyroid glands. *PLoS ONE* 2010, 5, e 13420.
155. Hays M.T. Localization of human thyroxine absorption// *Thyroid*. 1991. Vol.3. P.241-248.

156. Singh N., Singh P.N., Hershman J.M. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine// JAMA. 2000. Vol.283. №21. P.2822-2825.
157. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey// Clin. Endocrinol. 1995. Vol.43. №1. P.55-68.
158. Sawin C.T., Geller A., Hershman J.M. et al. The aging thyroid: the use of thyroid hormone in older persons// JAMA. 1989. Vol.261. №18. P.2653-2655.
159. Klein I., Ojamaa K. Cardiovascular manifestations of endocrine disease// J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol.75. P.339-342.
160. Hays M.T., Nielsen K. Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses// Thyroid. 1994. Vol.4. P.55-64.
161. Braverman L.E., Ingbar S.H., Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic subjects// J. Clin. Invest. 1970. Vol.49. P.855-864.
162. Toft A.D. Thyroid hormone treatment, how and when? // Thyroid International. 2001. №4.
163. Pearce C.J., Himsworth R.L. Total and free thyroid hormone concentrations in patients receiving maintenance replacement treatment with thyroxine// Br. Med. J. 1984. Vol.288. P.693-695.
164. Ladenson P.W. Thyrotoxicosis and the heart: old and something new// J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol.77. P.332-333.
165. Harvey R.D., McHardy K.C., Reid I.W. et al. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridium cross-links as specific urinary markers// J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol.72. P.1189-1194.
166. Ross D.S. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone// Thyroid. 1994. Vol.4. P.319-326.

167. Campbell J., Day P., Diamond T. Fine adjustments in thyroxine replacement and its effect on bone metabolism// *Thyroid*. 1996. Vol.6. P.75-78.
168. Gou C. Y., Weetman A.P., Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine// *Clin. Endocrinol*. 1997. Vol.46. P.301-307.
169. Marcocci C., Golia F., Vignali E., Pinchera A. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of Levotiroksine// *Journal of Bone Mineral Research*. 1997. Vol.12. P.72-77.
170. Lecomte P., Lecureuil N., Osorio-Salazar C. et al. Effects of suppressive doses of levothyroxine treatment on sex-hormone-binding globulin and bone metabolism// *Thyroid*. 1995. Vol.5. P.19-23.
171. McIver B., Rae P., Beckett G. et al. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug// *N. Engl. J. Med*. 1996. Vol.334. P.220-224.
172. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: Etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid*, 1999, 9, 735 –740.
173. Cherella C.E., Wassner A.J. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2017, 2, p. 11.
174. Болезни щитовидной железы под редакцией Л.И. Бравермана. Москва. Медицина. 2000г. 432с.
175. Jordan R.M. Myxedema coma: Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis// *Med. Clin. North. Am*. 1995. Vol. 79. P.185-194.
176. Nicoloff J.T., LoPresti J.S. Myxedema coma. A form of decompensated hypothyroidism// *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am*. 1993. Vol.22. P.279-290.

177. Werner S.C., Ingbar S.H., Braverman L.E., Utiger R.D. The thyroid: a fundamental and clinical text.-8th ed. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins, 2000.
178. Davis P.J., Davis F.B. Hypothyroidism in the elderly// Compr. Ther. 1984. Vol.10. P.17-23.
179. Bailes B.K. Hypothyroidism in elderly patients// AORN J. 1999. Vol.69. P.1026-1030.
180. Robuschi G., Safran M., Braverman L.E. et al. Hypothyroidism in the elderly// Endocr. Rev. 1987. Vol.8. P.142-153.
181. Wall C.R. Myxedema coma: diagnosis and treatment// Am. Fam. Physician. 2000. Vol.62. P.2485-2490.
182. Olsen C.G. Myxedema coma in the elderly// J. Am. Board. Fam. Pract. 1995. Vol.8. P.376-383.
183. Orr W.C., Males J.L., Imes N.K. Myxedema and obstructive sleep apnea// Am. J. Med. 1981. Vol.70. P.1061-1066.
184. Martinez F.J., Bermudez-Gomez M., Celli B.R. Hypothyroidism. A reversible cause of diaphragmatic dysfunction// Chest. 1989. Vol.96. P.1059-1063.
185. Skowsky W.R., Kikuchi T.A. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema// Am. J. Med. 1978. Vol.64. P.613-621.
186. Doran G.R., Wilkinson J.H. The origin of the elevated activities of creatine kinase and other enzymes in the sera of patients with myxoedema// Clin. Chim. Acta. 1975. Vol.62. P.203-211.
187. Hylander B., Rosenquist U. Treatment of myxoedema coma-factors associated with fatal outcome// Acta Endocrinol. (Copenh.). 1985. Vol.108 P.65-71.
188. MacKerrow S.D., Osborn L.A., Levy H. et al. Myxedema-associated cardiogenic shock treated with intravenous triiodothyronine// Ann. Intern. Med. 1992. Vol.117. P.1014-1015.

189. Pereira V.G., Haron E.S., Lima-Neto N., Medeiros-Neto G. Management of myxedema coma: report on three successfully treated patients with nasogastric or intravenous administration of triiodothyronine// *J. Endocrinol. Invest.* 1982 Vol.5. P.331-334.
190. Arlot S., Debussche X., Lalau J.D. et al. Myxoedema coma: response of thyroid hormones with oral and intravenous high-dose Levotiroksine treatment// *Intensive Care Med.* 1991. Vol.17. P.16-18.
191. Evered D.C., Ormston B.J., Smith P.A. et al. Grades of hypothyroidism// *BMJ.* 1973. P.657-662.
192. Miller M.J., Pan C., Barzel U.S. The prevalence of subclinical hypothyroidism in adults with low-normal blood thyroxine levels// *U.S.J. Med.* 1990. Vol.90, №11. P.541-544.
193. Bemben D. A., Hamm R. M., Morgan L. et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism// *J. Fam. Pract.* 1994. Vol.38. №6. P.583-588.
194. Turner S. L., Tiver K. W., Boyages S. C. Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. Vol.31. №2. P 279-283.
195. Liening D. A., Duncan N.O., Blakeslee D.B., Smith D.B. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer// *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 1990. Vol.103. №1. P.10-13.
196. Muller B., Zulewski H., Huber P. et al. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism// *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol.333. №15. P.964-969.
197. Howland R.H. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment// *J. Clin. Psychiatry.* 1993. Vol.54. №2. P.47-54.
198. Monzani F., Del Guerra P., Caraccio N. et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of

- Levotiroksine treatment// Clin. Investig. 1993. Vol.71. №5. P.367-371.
199. Baldini I. M., Vita A., Mauri M. C. et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism // Probl. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1997. Vol.21. №6. P.925-935.
200. Bindels A.J., Westendorp R.G., Froelich M. et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? // Clin. Endocrinol. 1999. Vol.50. №2. P.217-220.
201. Yildirimkaya M., Ozata M., Yilmaz K. et al. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy// Endocrin. Journal. 1996. Vol.43. №6. P.731-736.
202. Tanis B.C., Westendorp G.J., Smelt H.M. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies// Clin. Endocrinol. 1996. Vol.44. №6. P.643-649.
203. Althaus B.U., Staub J.J., Ryff-De Leche A. et al. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease// Clin. Endocrinol. 1988. Vol.28. №2. P.157-163.
204. Parle J.V., Franklyn J.A., Cross K.W. et al. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function// Clin. Endocrinol. 1992. Vol.37. №5. P.411-414.
205. Arem R., Escalante D.A., Arem N. et al. Effect of Levotiroksine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a)// Metabolism: Clinical and Experimental. 1995. Vol.44. №12. P.1559-1563.
206. Lithell H., Boberg J., Hellsing K. et al. Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein-lipase activity in

- overt and subclinical hypothyroidism: the effect of substitution therapy// Eur. J. Clin. Invest. 1981. Vol.11. №1. P.3-10.
207. Caron P., Caazel C., Parra H.J. et al. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of Levotiroksine therapy// Clin. Endocrinol. 1990. Vol. 33. №4. P.519-523.
208. Danese M.D., Ladenson P.W., Meinert C.L., Powe N.R. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature// J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol.85. №9. P.2993-3001.
209. Muller B., Tsakiris D.A., Roth C.B. et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease// Eur. J. Clin. Invest. 2001. Vol. 31. №2. P.131-137.
210. Lekakis J., Papamichael C., Alevizaki M. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values// Thyroid. 1997. Vol.7. №3. P.411-414.
211. Nystrom E., Caidahl K., Fager G. et al. A double-blind cross-over 12-month study of Levotiroksine treatment of women with «subclinical» hypothyroidism// Clin. Endocrinol. Oxf. 1988. Vol.29. №1. P.63-75.
212. Панченкова Л.А., Трошина Е.В., Юркова Т.Н. и др. Особенности кардиологического статуса больных ИБС с наличием субклинического гипотиреоза// Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX-XXI. М., 1999. С.39-41.
213. Соснова Е. А., Ларичева И. П. Гормональные взаимоотношения в гипофизарно-яичниковой системе у больных гипотиреозом и диффузным токсическим зобом//Акушерство и гинекология. 1990. №4. С.38-42.
214. Чернова Т. О., Колесникова Г. С., Мудрецова С. В. и др. Реакция пролактина и ТТГ в функциональных пробах у больных

- первичным гипотиреозом на фоне гиперпролактинемии// Пробл. Эндокринолог. 1994. №5. С.16-18.
215. Duntas L.H., Papanastasiou L., Mantzou E., Koutras D.A. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism// *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. Vol.107. №6. P.356-360.
216. Centanni M., Cesareo R., Verallo O. et al. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients// *Eur. J. Endocrinol*. 1997. Vol.136, №6. P.581-582.
217. Benfari G., Carluccio F., Murgiano S., Lentini A. Thyroid gland stimulation test in Reinke's edema. A study of 28 patients// *An. Otorrinolaringol. Ibero Am*. 1992. Vol.19. №5. P.485-491.
218. Monzani F., Caraccio N., Siciliano G. et al. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism// *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997. Vol.82. №10. P.3315-3318.
219. Goulis D.G., Tsimpiris N., Delaroudis S. et al. Stapedial reflex: a biologic index found to be abnormal in clinical and subclinical hypothyroidism// *Thyroid*. 1998. Vol.8. P.583-587.
220. Fukazawa H., Sakurada T., Yoshida K. et al. Free thyroxine estimation for the screening of hyper- and hypothyroidism in an adult population// *Tohoku J. Exp. Med*. 1986. Vol.148. №4. P.411-420.
221. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I., PessahPollack R., Singer P.A., Woeber K.A. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association *Endocr. Pract.* 2012; 11: 1–207.
222. Vanderpump M., Ahlquist J., Franklyn J., Clayton R. Consensus statement for good practice and audit measures in the management

- of hypothyroidism and hyperthyroidism// *BMJ*. 1996. Vol.313. P.539-544.
223. American College of Physicians. Clinical guideline. Part 1. Screening for thyroid diseases// *Ann. Intern. Med.* 1998. Vol.129. P.141-143.
224. Jaruratanasirikul S., Leethanaporn K., Khuntigij P., Sriplung H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up// *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001. Feb. 14:177-84.
225. Weetman A.P. Hypothyroidism: screening and subclinical disease// *BMJ*. 1997. Vol.314. P. 1175-1178.
226. Pirich C., Mullner M., Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants// *J. Clin. Epidemiol.* 2000. Vol.53. №6. P.623-629.
227. Diekman T., Lansberg P.J., Kastelein J.J., Wiersinga, W.M. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia// *Arch. Intern. Med.* 1995. Vol.155. №14. P.1490-1495.
228. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study// *J. Ann. Intern. Med.* 2000. Vol.132. №4. P.270-278.

VII FƏSİL

TİREOTOKSİKOZ SİNDROMU

E05.0. Diffuz ur ilə tireotoksikoz.

E05.1. Toksik təkdüyünlü ur ilə tireotoksikoz.

E05.2. Toksik çoxdüyünlü ur ilə tireotoksikoz

“Tireotoksikoz” termini ilə orqanizmdə, bu vəziyyət üçün xarakterik sayılan, tireoid hormonların izafi dərəcədə fizioloji təzahür olunması ifadə olunur. Kliniki ifadə olunmuş xəstəliyin təsvir olunması zamanı bu termindən istifadə edilməsi hipertireozdan daha üstündür: tireotoksikoz zamanı qalxanabənzər vəzinin hiperfunksiyası həmişə müşahidə olunmur. “Hipertireoz” termini ilə tireoid hormonların məhz qalxanabənzər vəzinin özündə sintezinin artması vəziyyətini ifadə etmək daha düzgün olar. Hipertireoz daha tez-tez diffuz toksiki ur (Qreyvs xəstəliyi, cədvəl 7.1) nəticəsində inkişaf edir. Hipertireozdan başqa, qalxanabənzər vəzinin iltihabı (autoimmun və ya virusla yoluxma ilə əlaqədar tireoiditlər) və, həmçinin, ur da tireotoksikoza səbəb ola bilər.

Normal yod istifadəsi olan ərazilərdə Qreyvs xəstəliyi tireotoksikoz sindromunun nozoloji strukturunda ən çox yayılmış xəstəlikdir. Yoddefisitli rayonlarda tireotoksikozun ən çox səbəbi QV düyünlərin funksional avtonom fəaliyyətidir [1-3]. Avtonom fəaliyyət QV follikulyar hüceyrələrin funksiyası kimi başa düşülür. QV hüceyrələrinin funksional fəaliyyətində hipofizin nəzarətindən çıxır və izafi miqdarda hormon sintez edir. Əgər avtonom törəmələri ilə tiroid hormonlarının sintezi fizioloji ehtiyacı üstələyərsə, xəstədə tireotoksikoz inkişaf edir. Bu düyünlü urun təbii gedişi nəticəsində və ya yodlu əlavələrlə və ya tərkibində yodtərkibli farmakoloji vasitələrin orqanizmə əlavə miqdarda yodun daxil olmasından sonra baş verə bilər. Funksional avtonom

fəaliyyətin inkişafı prosesi illərlə davam edir və əsasən, böyük yaş qruplu şəxslərdə 45 yaşdan sonra tireotoksikozun klinik təzahürlərinə gətirib çıxarır.

Cədvəl 7.1

Tireotoksikozun səbəbləri

Tireoid hormonların daimi artıq sintezi (hipertireoz)
<p>TSH-in səviyyəsi aşağıdır, radioaktiv yodun QBV tərəfindən tutulması yüksəkdir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diffuz toksiki ur (Qreyvs xəstəliyi, Basedov xəstəliyi) • Çoxdüyünlü toksiki ur • QBV-nin toksiki adenoması • Xorionik qonadotrop hormon səbəbindən tireotoksikoz • Hamilələrdə hipertireoz: <ul style="list-style-type: none"> - hamiləlik zamanı tireoid hormonların sintezinin fizioloji aktivlənməsi - TSH üçün reseptorda mutasiya nəticəsində hamilələrdə irsi hipertireoz • Trofoblast yenitörəmələr • TSH və ya G-proteinə qarşı reseptordakı mutasiya səbəbindən irsi qeyri-immun hipertireoz <p>TSH-in səviyyəsi aşağıdır, radioaktiv yodun QBV tərəfindən tutulması isə zəifdir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yodla induksiya olunmuş hipertireoz • Amiodaronla müalicə səbəbindən hipertireoz <p>Yumurtalıqın teratoması (struma ovarii)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tireoid hormonları aktiv sintez edən, metastazlaşan karsinoma <p>TSH-in səviyyəsi normadadır və yaxud artmışdır</p> <ul style="list-style-type: none"> • TSH sintez edən hipofiz şişləri • Xüsusilə hipofizdə ifadə olunmuş, tireoid hormonlara qarşı rezistentlik sindromu
Tireoid hormonların müvəqqəti artıq olması (tireotoksikoz)
<p>TSH-in səviyyəsi aşağıdır, radioaktiv yodun QBV tərəfindən tutulması isə zəifdir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmün tireoidit: <ul style="list-style-type: none"> - limfositər (susqun tireoidit, ağrısız tireoidit, doğuşdan sonrakı tireoidit)

- TSH üçün reseptorda mutasiya nəticəsində hamilələrdə irsi hipertireoz
 - Viruslu və ya virus infeksiyasından sonra inkişaf etmiş tireoidit:
 - yarımkəskin (granulomatoz, ağrılı, postvirus) tireoidit
 - Dərman preparatları səbəbindən tireoidit:
 - amiodaronla müalicə
 - litium duzları ilə müalicə
 - interferon- α tətbiqi
 - interleykin-2 tətbiqi
 - qranulositar-makrofaqal koloniya stimullaşdırıcı faktor
 - İnfeksiyon tireoidit
- Ekzogen tireoid hormonların daxil olması**
- Əvəzedici hormon terapiyası zamanı artıq dozalanma
 - Ekzogen tireoid hormonların qəbul edilməsi nəticəsində tireotoksikoz (thyrotoxicosis factitia)
 - Tireoid hormon tərkibli məhsullardan (məsələn, heyvan mənşəli qalxanabənzər vəzi) istifadə:
 - “hamburger” tireotoksikozu
 - çiy qidadan istifadə olunması
 - tireoid hormonların təsrini imitasiya edən preparatların (məsələn, tirakol) qəbulu
 - tireoid hormonlarla peşəkar təmas (dərman sintezi, baytarlıq)

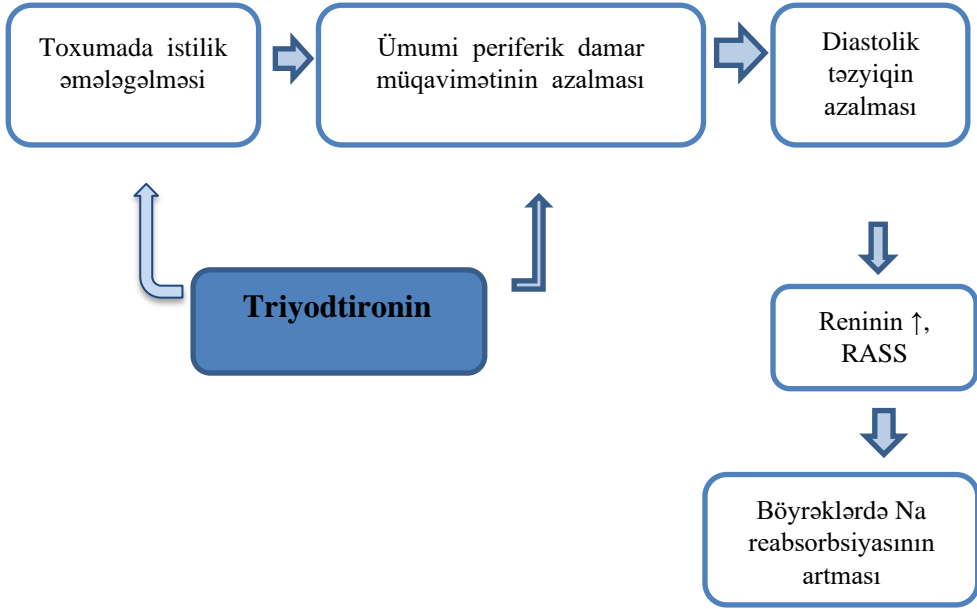
7.1. TİREOTOKSİKOZUN KLİNİKİ TƏZAHÜRLƏRİ

Tireotoksikozun səbəblərinin differensial diaqnostikası üçün xəstədə uyğun klinik şəklin uzun müddətli olması vacib şərtidir. Əgər tireotoksikoza səbəb hipertireozdursa, o zaman simptomatika uzun müddət ərzində saxlanılır və vaxt keçdikcə onun ağırlaşması artır. Hərçənd, tireoid hormonların səviyyəsinin artması bəzən o qədər yavaş gedir ki, xəstələr simptomatikanın ağırlaşmasını və onun təzahür etməsi müddətini qeyd etməyə də bilərlər. Tireoidit nəticəsində tireotoksikozu olan xəstələr xəstəliyin əlamətlərini ilk dəfə hiss etdikləri müddəti dəqiq (ay hüdudunda) söyləyirlər. Tireoidit zamanı xəstəliyin kəskin başlanmasına səbəb, qana tireoid hormonların bir neçə gün ərzində xeyli sayda

daxil olmasıdır. Gənclərdə, ahıl yaşlı şəxslərə nisbətən, tireotoksikozun əlamətləri daha güclü və aydın şəkildə təzahür edir [4]. Bu patologiyanın yaşlı, durğun ürək çatışmazlığından, ürək ritminin pozulması ya da normal iştaha fonunda nəzərə çarpan səbəblər olmadan arıqlamadan əziyyət çəkən xəstələrdə tez-tez rast gəlinən formasını “maskalanmış” və ya ləng, apatik tireotoksikoz termini ilə əvəz edirlər. Tireotoksikoz zamanı gənc xəstələrdə iştahanın və qəbul olunan qidanın həcmnin artması kimi xarakterik hal yaşlı xəstələrdə praktiki olaraq müşahidə olunmur. Hipertireoz zərərsiz keçən xəstəlik kimi qəbul olunsada, tireotoksikoz xəstənin həyatı üçün təhlükəli ola bilər.

Ürək-damar sistemi. Tireotoksikoz zamanı ürək-damar sisteminin fəaliyyətindəki pozulmalar toxumaların qanla təchiz edilməsi tələbatının artması ilə müəyyən edilir [5]. 7.1.1-ci şəkildə triyodtironinin ÜDS effektləri təsvir edilmişdir. Nəticədə periferik damarlarda hidrodinamik müqavimət azalır və ürəyin işinin məhsuldarlığı artır. Bu artım əsasən ürək yığılmaları tezliyinin artması hesabına baş verir. T_3 miokarda onun strukturlarını dəyişmədən, β_1 və β_2 adrenoreseptorların sayının geri dönmə artımını əmələ gətirir, bu miokardın katexolaminlərə həssaslığının artmasına səbəb olur. Həmçinin T_3 Na/K-AT fazalarının aktivliyi tənzim olunur [6].

Yalnız tireotoksikozun xüsusi ağır formaları zamanı ürəyin vurğu həcmi də arta bilər. Tireoid hormonların artmış səviyyəsi həmçinin ürək əzələsinin yığılmasına da təsir göstərir. Bu α və β tip ağır miozin zəncirinin ekpressiyası nisbətinin pozulması nəticəsində baş verir.

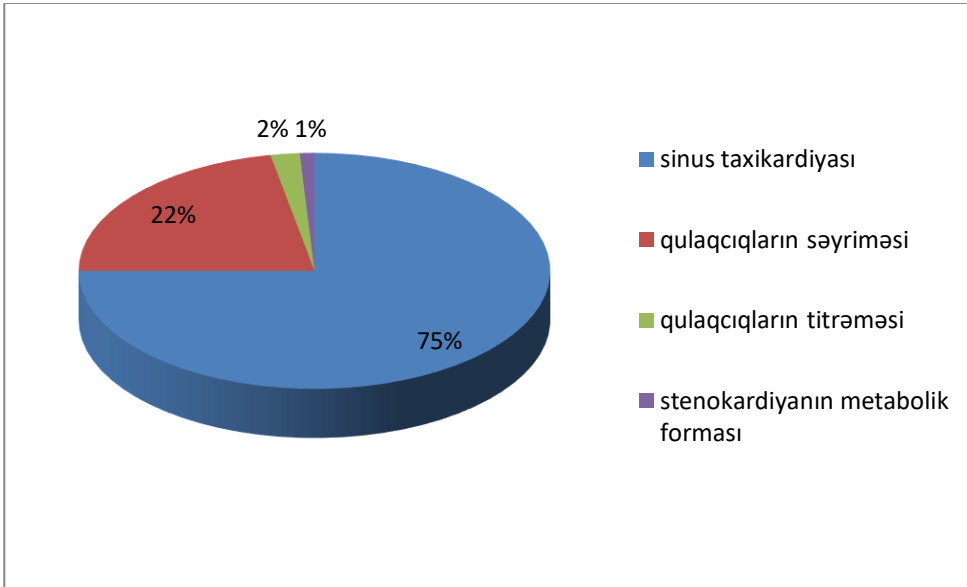


Şəkil. 7.1.1. Triyodtironinin ürək-damar sisteminə effektləri

Tireotoksikoz zamanı taxikardiya simpatik innervasiyanın aktivləşməsi və parasimpatik tormozlama səbəbindən həmişə müşahidə olunur [7]. Birbaşa olaraq hüceyrənin sayı əzələlərinə təsir edərək, tireoid hormonları sayı əzələ tipli damarları genişlənməsini əmələ gətirir və orta arterial təzyiqi endirir. Buna cavab olaraq böyrəklərdə renin-angiotenzinaldosteron sisteminin aktivləşməsi baş verir və böyrəklərdə natriumun absorpsiyası artır. Həmçinin T_3 eritropoezinin sintezini artırır və bu da eritrositar kütlənin artmasına səbəb olur. Bütün bunlar birlikdə sirkulyasiya edən qanın həcmi və yüklənmədən qabaqkı dəyişikliklərin artmasına gətirib çıxarır. Tireotoksikoz zamanı bu effektlər ürəyin vurğu həcmi sağlam insanlarla müqayisədə 50 – 300% qədər artırır. Tireotoksikoz üçün sistolik AT 160 – 170 mm c.st. yüksəlməsi xarakterikdir, normada və ya aşağı diastolik AT ənənəvi hesab olunur, bu nəbz təzyiqinin əhəmiyyətli artmasına gətirib çıxarır. Amma 38 - 40% hallarda xəstəliyin ağır gedişində həm sistolik, həm də

diastolik AT artması ilə arterial hipertenziya təyin olunur [8-11]. Tireotoksikoz hipertenziyanın ən çox rast gəlinən forması olub, ikincili izolə olunmuş sistolik hipertenziyanın səbəblərindən biri kimi tanınmışdır [12]. Tireotoksikozun müalicəsi və beta-blokatorların istifadə olunması ürək yığılmalarının tezliyini azaldır və dəyişiklikləri aradan qaldırır. Periferik damarların müqavimətinin azalması azot oksidi (NO) sintezinin aktivləşməsindən vazodilatasiya ilə bürüzə verir. [13-15]. Ürək yığılmaları gücünün artmasını xəstələr ürək döyünməsi kimi qəbul edirlər ki, bu döş qəfəsinin müayinəsi ya da palpasiyası zamanı asan aşkar oluna bilər. Miokarda baş verən diffuz xarakterli dəyişikliklər və ürək zirvəsinin böyümüş yerdəyişməsi səbəbindən yığılmalar zamanı ürəyin hipertrofiyası qeyd olunur. Exokardioqrafiya zamanı mədəciklərin nisbi həcmnin artması aşkar edilir. Ürək siklində dəyişmə fazasının müddəti qısalır və bu fazanın müddətinin sol mədəcikdən qanın qovulması dövrünün davam etməsinə olan nisbəti isə azalır [9]. Ürək tonları, xüsusilə də S1, güclənir. Döş sümüyünün sol sərhədi boyunca auskultasiya olunan sistolik ürək küyünə (Mins-Leran küyü) rast gəlinir. O, yığılmalar zamanı perikardın plevraya sürtünməsi səbəbindən baş verir. Bütün göstərilən dəyişikliklər tireotoksikozlu xəstələrdə maddələr mübadiləsi sürətinin normallaşmasından sonra, adətən, aradan qalxırlar. Qreyvs xəstəliyi və ya Haşimoto xəstəliyi olan xəstələrdə, digər şəxslərlə müqayisədə mitral klapanın prolapsı halları daha tez-tez aşkar edilir [16, 17]. Tireotoksikozla əlaqədar aritmiyalar, xüsusilə də gənc yaşlı xəstələrdə, çox vaxt mədəciküstü mənşəli olur [16]. Tireotoksikozlu xəstələrin təqribən 2-20%-də ürək qulaqcıqlarının fibrillyasiyası, naməlum mənşəli bu cür fibrillyasiyası olan xəstələrin isə təqribən 15%-də tireotoksikoz aşkar edilir [5] (diaqram 7.1.1.).

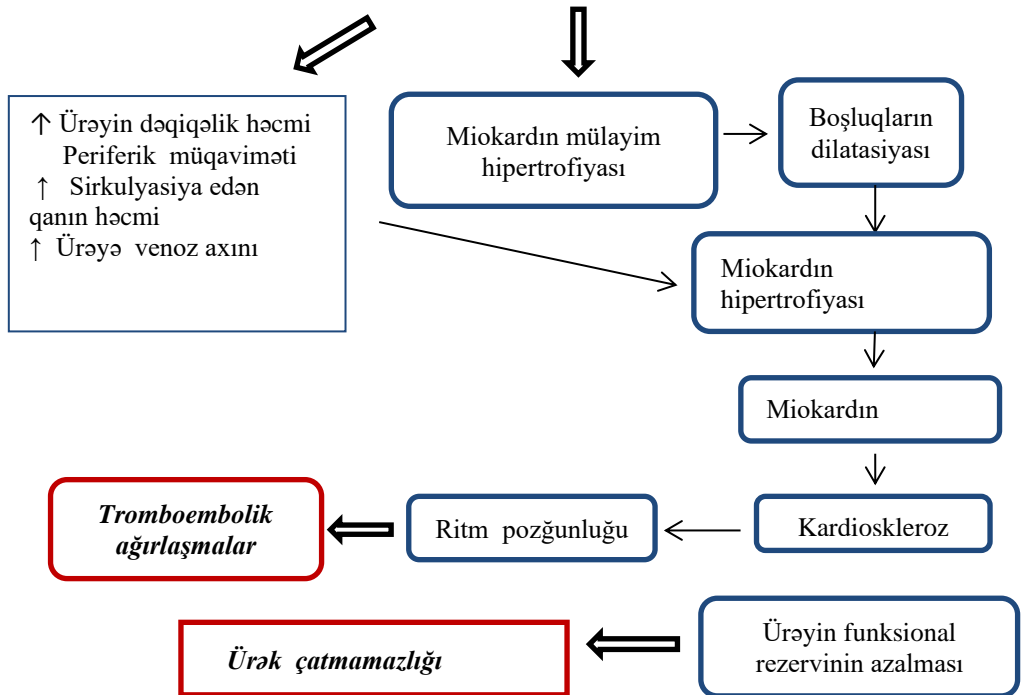
Tireotoksikozda ürək patologiyasının klinik təzahürləri



Tireotoksikoz zamanı ürək-damar sistemində göstərilən bütün bu funksional dəyişikliklər xəstədə yalnız əvvəllər ürək çatışmazlığı olmadığı hallarda baş verir. Bu onu göstərir ki, sağlam miokardlı xəstələrdə ümumilikdə kompensasiya müşahidə olunur və ürəyin işinin lazımı effektivliyi saxlanılır. Bəzən ürək çatışmazlığı olmadıqda belə, tireotoksikoz zamanı zəif nəzərə çarpan periferik şişkinliklərə rast gəlmək olur. Lakin, əvvəllər ürək patologiyası olan tireotoksikozlu xəstələrdə tireotoksikoz çox vaxt ürək çatışmazlığına səbəb olur. Belə hallara daha tez-tez ahıl yaşlı xəstələrdə rast gəlir. Bu zaman, çox vaxt ürək xəstəliyinin olması faktını tireotoksikoz aradan qalxmayana kimi dəqiqləşdirmək mümkün olur. Toxumaların qan təchizatına olan tələbatının artması zamanı, ürək qulaqcıqlarının fibrilyasiyası ürəyin işinin effektivliyini azaldır və ürək çatışmazlığının inkişafına səbəb ola bilər [18]. 7.1.2.-ci şəkildə tireotoksikozda ürəyin zədələnməsi sxemi göstərilmişdir. Qeyd edək ki, tireotoksikoz aradan qaldırıldıqdan 4 ay ərzində

ürək yığılmalarının sinus ritmi spontan bərpa olunur [19]. Ritm pozğunluğunun tipindən asılı olmayaraq ürək qlikozidlərinə həssaslıq azalmışdır, yəqin ki, dərman maddələrinin metabolizminin artması səbəbilə və yalnız yüksək dozalar fonunda terapevtik effektdə nail olmaq olur. Bu səbəbdən, həmçinin 50 yaşdan cavan tireotoksikozlu xəstələrdə tromboemboliyaların olması ehtimalının az olması ilə əlaqədar, 50 yaşdan cavan şəxslərə antikoagulyant müalicəsinin təyin edilməsi məsləhət görülmür (onların anamnezində ürək xəstəlikləri ya da tromboza meyillilik olmadıqda) [20,21]. Onu da qeyd edək ki, tireotoksikozla induksiya olunmuş ürək qulaqcıqlarının fibrilyasiyası, hətta baş verdiyindən 1 il sonra belə, həm dərman, həm də elektroimpuls terapiyası vasitəsilə müvəffəqiyyətlə müalicə olunur [22].

TİREOTOKSİKOZ



Şəkil. 7.1.2. Tireotoksikozda ürəyin zədələnməsinin sxemi

Tireotoksikozda ürək-damar sisteminin zədələnməsi xəstəliyin ağırlığını və proqnozunu təyin edir. Bundan əlavə, tireotoksikoz aradan qaldırıldıqdan sonra ürək-damar sisteminin vəziyyəti “sağalmış“ insanın həyat keyfiyyətini və əmək qabiliyyətini təyin edəcəkdir.

Karbohidrat, zülal və lipid mübadiləsi. Tireotoksikoz zamanı maddələr və enerji mübadiləsi sürətinin yüksəlməsi əsas mübadilənin artmasına, iştahanın artmasına və ətraf mühitin yüksək temperaturuna dözümsüzlüyün baş verməsinə səbəb olur. Lakin bədən temperaturu olduqca nadir hallarda yüksəlir [23]. İştaha və istifadə olunan qidanın səviyyəsi artır, sürətlənmiş metabolizm həmişə qida maddələrinin və enerjinin çatışmazlığına səbəb olur. Zülalların həm parçalanması, həm də sintezinin sürəti yüksəlir. Lakin parçalanma sürəti daha çox artır ki, bu da xüsusi ağır tireotoksikoz zamanı çox vaxt toxumalarda zülal azlığına gətirir. Nəticədə bədən çəkisi azalır, əzələ tonusu düşür, proksimal əzələlərin gücünün azalması, bəzən də hipoalbuminemiya müşahidə olunur. Tireotoksikozda hiperinsulinemiyaya baxmayaraq, qlükozaya tolerantlıq azalır, bu tireoid hormonlarının və insulinin antaqonist qarşılıqlı əlaqəsini göstərir. Bununla tireotoksikoz xəstələrində şəkərli diabetin tez-tez rast gəlinən inkişafı və erkən yaranmış diabetin gedişinin pisləşməsi ilə izah olunur. Tireotoksikoz həm lipogenezin, həm də lipolizin aktivləşməsi ilə müşahidə olunur (sonuncu üstünlük təşkil edir). Nəticədə qan zərdabında sərbəst yağ turşuları və qliserinin səviyyəsi artır, xolesterinin səviyyəsi isə azalır. Triqliseridlərin səviyyəsi bir qədər artır. Yağ turşularının sərbəst olması və oksidləşməsi sürətinin artması tireoid hormonların təsiri, qidanın nisbi çatışmazlığı və katexolaminlərin sərbəst olmasının yüksəlməsi səbəbindən lipid metabolizminin aktivləşməsi ilə əlaqədardır [23]. Xəstələr ketoza və qaraciyərin piy infiltrasiyasına meyilli olurlar.

Simpatik sinir və katexolaminlər. Tireotoksikozun təzahürü və simpatik sinir sisteminin həddən artıq aktivləşməsi eyni vaxtda olur. Lakin, adrenalın və noradrenalinn qandakı səviyyəsi və həmçinin

onların metabolitlərinin sidiklə çıxarılması sürəti adətən yüksəlmişdir. Bu onu göstərir ki, nəticə effektlərinin oxşarlığına baxmayaraq, tireoid hormonlar onlara katexolaminlərin təsiri olmadan (bəzən isə onunla birgə) buna səbəb olurlar [24]. Tireotoksikoz zamanı ürəyin funksiyasının β -blokatorlarla yaxşılaşdırılması belə fikrə gəlməyə imkan verir ki, tireoid hormonlar ya miokardın simpatik innervasiyasının stimullaşdırılmasına, ya da ürək əzələsinin simpatik impulslara həssaslığının artmasına səbəb olurlar [25]. Tireotoksikozlu xəstələrin adipositlərində, sağlam şəxslərin adipositlərinə nəzərən, lipolizin sürəti adrenalinin təsiri altında üç dəfə artır. Adipositlər β_2 -adrenoreseptorların aqonistlərinə qarşı 15 dəfə və forskolin ya da sAMF-ə qarşı isə üç dəfə normadan daha artıq həssasdırlar [26]. Beləliklə, demək olar ki, tireoid hormonlar kardiomyositlərin və adipositlərin katexolaminlərə qarşı həssaslığını artırır və bunu bir neçə müxtəlif üsullarla həyata keçirirlər.

Sinir sistemi. Tireotoksikoz zamanı mərkəzi sinir sisteminin fəaliyyətinin pozulması əsəbilik, emosional labillik, hiperkineziya şəklində təzahür edir. Əzələ zəifliyi və yuxusuzluq nəticəsində tez-tez daimi yorğunluq hissi inkişaf edir. Emosional labilliyə və daha ağır psixi pozulmalara adətən nadir hallarda rast gəlinir. Əhvalın labilliyi daimi daxili gərginliklə, narahatlıqla, həyəcanla müşahidə olunur. Xəstələr ardıcıl olmayan və motivasiyəsiz hərəkətlər törədə bilərlər. Burada xəstələr özləri çox vaxt öz şəxsiyyətindəki dəyişiklikləri fərq etməzlər və diqqəti xarici aləmin dəyişikliklərinə fiksasiya edirlər; ətrafdakı hər şey onlara dəyişkən, təlaşlı və qeyri-adi dəyişkən görünür. Həssaslığın və incikliyin artması qeyd olunur. Xəstələr göz yaşı tökür, əhvalın motivasiyəsiz dalğalanmalarına meyilli olur, onlarda ağlamaqla əvəz oluna bilən, qıcıqlanma reaksiyaları asan baş verir. Bununla belə, maniakal-depressiv, şizoid ya da paranoidal reaksiyalar inkişaf edə bilər. Tireotoksikoz üçün fobik təzahürlər tam xarakterikdir. Tez-tez kardio, klaustro və sosial fobiya baş verir. Fiziki və emosional gərginliyə cavab olaraq panik tutmalar, nəbzın kəskin tezləşməsi ilə təzahür edən, arterial

təzyiqin artması, dərinin avazıması, ağızda quruluq, titrətmə, ölüm qorxusu baş verir. Tireotoksikoz üçün yüksək hərəkətli aktivlik (hiperkineziya) olduqca xarakterikdir. Hətta həkim qəbulu zamanı xəstələr daima duruş vəziyyətlərini dəyişirlər, onların hərəkətləri sürətli, qırıq-qırıq və çox vaxt məqsədsizdir. Ümumi populyasiyaya nisbətən, tireotoksikozda panik pozğunluqların tezliyinin, sadə fobiya, obsesiv-kompulsiv pozğunluqların, depressiv pozğunluqların və siklotimiyaların əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olduğuna dair dəlillər var [27]. Uşaqlarda bu təzahürlər, adətən, xüsusilə ağır ifadə olunur. Fikrini toplaya bilmədiyi və müvəffəqiyyətsizliyi səbəbindən onlarda defisit sindromu və hiperaktivliyə şübhə yaranır. Tremor tireotoksikozun erkən simptomudur. Bu hiperkinez həm sakitlikdə, həm hərəkətlərdə saxlanılır, həmçinin emosional provokasiyalarda o güclənir. Tremor əllərdə (Mari simptomu – uzadılmış əllərin barmaqlarında tremor), göz qapaqlarında, dildə, bəzən bütün bədəndə olur («teleqraf dirəyi simptomu»). Dilin və əllərin, yarım açıq göz qapaqlarının tremoru parkinsonizmin simptomlarını xatırladır. Tireotoksikoz zamanı elektroensefaloqrafiyada adətən müxtəlif tezliyə malik dalğaların sayı artmış olur. Epilepsiya zamanı tireotoksikoz bu patologiyanın aktivləşməsinə və tutmaların tezləşməsinə səbəb olur.

Tireotoksikozu olan 5% xəstələrdə polineyropatiya müşahidə olunur. Daha tez-tez polineyropatiya xroniki olaraq inkişaf edir, sensor liflər üstünlük təşkil etməklə prosesə cəlb olunur, ətraflarda göynəyən ağrılarla və distal polinevral həssas pozğunluqlarla aşkar olunur [28].

Əzələlər. Tireotoksikoz əzələ zəifliyi və yüngül yorğunluqla müşahidə olunur. Bununla belə, arıqlama və əzələ tonusunun itməsi istisna olmaqla, hər hansı əzələ xəstəliklərinin əlamətləri aşkar olunmur. Ətrafların proksimal əzələləri daha çox zəifləmiş olur. Bu səbəbdən, xəstələrə pilləkanla qalxmaq çətinlik yaradır, hətta proksimal əzələlərin ən kiçik gərginliyini tələb edən digər işlər, məsələn, körpəni yataqdan götürmək və ya saçların fenlə qurudulması kimi işlər ağır yorğunluğa

səbəb olur. Ətraflarda proksimal əzələlərin tonusunun azalması hətta ümumi əzələ kütləsinin itirilməsindən daha çox ifadə olunur. Belə hallarda tireostatik miopatiyadan danışılır. Tireotoksikoz zamanı kişilərdə miopatiyaya qadınlara nəzərən daha tez-tez rast gəlinir və bu patologiyanın simptomatikasında üstünlük təşkil edir. Daha ağır hallarda miopatiya ətrafların distal əzələlərinə və həmçinin bədən və uzun əzələlərinə də keçə bilər. Gözü hərəkət etdirən əzələlərin az hallarda zədələndiyinə baxmayaraq, bəzi hallarda tireotoksiki miopatiyanın simptomatikası bədxassəli və ya oftalmoloji miasteniyanı xatırladır. Qeyd edək ki, metabolik statusu normallaşdırdıqdan sonra əzələ gücü adətən qısa müddətdə bərpa olunur, lakin ümumi əzələ kütləsinin bərpa olunması müəyyən zaman tələb edir.

Ədəbiyyatda çoxsaylı müşahidələrə rast gəlirik, tireotoksikozda tənəffüs, bulbar, gözün hərəkət əzələlərinin patoloji prosesə cəlb olunması qeyd olunur. Sübut edilmişdir ki, tireotoksikozda tənəffüsün səbəblərindən biri diafraqmal əzələlərin gücünün azalmasıdır. Diafraqmanın parezi tənəffüs çatmamazlığına səbəb ola bilər, lakin müalicə zamanı geri dönür. M.C.Sweatman, L.Chambers öz məqaləsində tireotoksikozu və aşkar disfagiya nəticəsində bulbar əzələ qruplarının izolə olunmuş zədələnməsi olan xəstə haqqında xəbər vermişlər.

Bədxassəli miasteniyası olan xəstələrdə 3-5% hallarda Qreyvs xəstəliyini aşkar olunur, Qreyvs xəstəliyini olan şəxslərin 1%-də isə vaxt keçdikcə bədxassəli miasteniya inkişaf edir. Bu iki xəstəliyin patogenezi bir sıra ümumi xüsusiyyətlər vardır; hər iki halda xəstələrin qanında TSH reseptorlarına qarşı anticisimlər və sensibilizasiya olunmuş T-hüceyrələr iştirak edir [29, 30]. Tireotoksiki miopatiyadan fərqli olaraq, Qreyvs xəstəliyini ilə əlaqədar bədxassəli miasteniyaya qadınlarda kişilərə nəzərən daha tez-tez rast gəlinir. Bədxassəli miasteniya ilə ağırlaşmış Qreyvs xəstəliyini olan şəxslərdə metabolik statusun normallaşması zamanı miasteniyanın simptomatikası xeyli zəifləyir.

Uyğun olaraq, tireotoksikozun artması zamanı miasteniyanın gedişindəki ağırlaşma artır.

Bəzən, tireotoksikoz zamanı hipokaliemiya tipli əzələ iflici periodik olaraq inkişaf edir. İflicin ağırlıq dərəcəsi tireotoksikozun ifadə olunması ilə birbaşa əlaqəlidir [31-33].

Gözlər. Tireotoksikoz üçün aşağı və/və ya yuxarı göz qapağı əzələlərinin yüksəlmiş tonusu səciyyəvidir. Zahirən bu, göz qapağının kənarı ilə qüzehli qişa arasında daima görünən sklera xətləri şəklində təzahür edir. Məhz bu xəstələrdə “bərəlməmiş” gözlər təəssüratını yaradır. Xəstələrdə olduqca tez-tez “göz qapağının gecikməsi” fenomeninə rast gəlinir. Bu zaman, xəstə nəzəri aşağı yönəldikdə yuxarı göz qapağı bir qədər gecikmə ilə aşağı enir və gözü bağlayır. Bəzən anomal hərəkət edir və nəzəri aşağıdan yuxarı qaldırıqda göz alması yuxarı qapağın arxasına keçir. Bu oftalmoloji pozulmaların simpatik sinir sisteminin yüksəlmiş tonusu ilə əlaqədar olduğu güman edilir. Diaqnostika zamanı tireotoksikoz üçün səciyyəvi olan bu cür simptomatikanın Qreyvs xəstəliyi zamanı rast gəlinən infiltrativ orbitopatiyanın oxşar əlamətlərindən fərqləndirməyi bacarmaq lazımdır.

Dəri və saçlar. Uzun müddət tireotoksikozu olan xəstələr üçün əllə hiss olunacaq qaynar, nəmli dərinin olması xarakterik xüsusiyyətdir. Bu, dəridəki qan damarlarının genişlənməsi və tər ifrazının güclənməsi ilə əlaqədardır. Bəzən qalxanabənzər vəzin üzərində yerləşən dərinin qaşınması ilə qızarması müşahidə olunur (Maranyon simptomu). Dəri dirsəklərdə adətən hamar, çəhrayı rəngdə olur, üz dərisi qızartılıdır və xəstələr çox tez qızarırlar. Ovucların dərisində eritema ola bilər, bəzən teleangiektaziya müşahidə olunur. Bəzi hallarda Addison xəstəliyində olduğu kimi, diffuz hiperpiqmentasiya inkişaf edir, amma yanaqlarda hiperpiqmentasiya olmur. Hiperpiqmentasiya tireotoksikozda kortizol mübadiləsinin artmasına cavab olaraq AKTH hipersekresiyası ilə əlaqədardır. Saçlar adətən nazik, kövrək olur və onların aktiv tökülməsi müşahidə olunur və erkən ağarmağa meyilli

olur. Dırnaqlar da nazik və normaldan daha yumşaqdırlar, zolaqlıdırlar. Nadir hallarda çox xarakterik simptoma – Plummer dırnaqlarına rast gəlinir. Bu yalnız IV və V barmaqların dırnaqlarını zədələyən onixolizmdir. İmmunogen tireotoksikoz zamanı tez-tez vitiliqo müşahidə olunur.

Tənəffüs üzvləri. Ağır tireotoksikoz zamanı tənəffüsün tez-tez müşahidə olunur. Onun inkişaf etməsi bir sıra faktorlarla əlaqədardır. Tənəffüs əzələlərinin zəifləməsi səbəbindən tənəffüs həcmi azalmış olur. Fiziki yüklənmə zamanı ağ ciyərlərin ventilyasiyasının aktivləşməsi toxumaların oksigenə olan tələbatının artmasına uyğun gəlmir. Eyni zamanda ağ ciyərlərin diffuzion bacarığı dəyişməz qalır.

Həzm üzvləri. Ağır olmayan tireotoksikoz zamanı adətən (lakin həmişə deyil) iştahanın artması müşahidə edilir. Xəstəliyin daha ağır formalarında, hətta artıq qida qəbulu belə orqanizmin qidalandırıcı maddələrə və enerjiyə olan əhəmiyyətli dərəcədə artmış tələbini ödəyə bilmir. Bu səbəbdən xəstənin çəkisi tədricən azalmağa başlayır. Bəzi cavan xəstələrdə mülayim gedişli tireotoksikozda bədən kütləsi arta bilər. Yaşlı xəstələrin üçdə birində ağır tireotoksikozda anoreksiya inkişaf edir. Bağırsağ peristaltikası güclənir, diareya nadir hallarda müşahidə olunur. Tireotoksikoz zamanı mədənin daha tez boşalması və bağırsağ peristaltikasının güclənməsi səbəbindən yağların həzm edilməsində pozulmalar müşahidə olunur. Tez-tez mədədə axlorhidriya inkişaf edir. Adətən, metabolik statusun normallaşması zamanı bütün göstərilən dəyişikliklər aradan qalxır. Xəstədə eyni zamanda Qreyvs xəstəliyi və seliakiya olduqda, pernisiyoz anemiyanın inkişaf etməsi ehtimalı olduqca yüksək olur.

İfadə olunmuş tireotoksikoz zamanı adətən qaraciyərin funksiyası pozulmuş olur. Bu, hipoproteinemiya və qanda alaninaminotransferazın və qələvi fosfatazanın (sümükdə və ya qaraciyərdə) aktivliyinin yüksəlməsi ilə təzahür edir [34]. Uzun müddət saxlanılan, xüsusən ağır tireotoksikoz zamanı hepatomeqaliya və sarılığın inkişaf etməsi mümkündür. Bəzən ölümə səbəb olan qaraciyər çatışmazlığı da inkişaf

edir. Maddələr mübadiləsi sürətinin artması hesabına daxili orqanların oksigen sərfiyyatı artmış olur. Eyni zamanda, onlardakı qan dövranı o dərəcədə artmır. Nəticədə, arterial və venoz qandakı oksigenin səviyyəsi arasındakı fərq olduqca artır və bu daxili orqanların hipoksiyasına gətirib çıxarır. Çox güman ki, məhz hipoksiya vəziyyəti qaraciyərin disfunksiyasına səbəb olur [35]. β -adrenoblokatorların tətbiqi ilə ürək yığılmaları tezliyinin azalması hesabına ürək fəaliyyətinin məhsuldarlığının azaldılması qaraciyərin zədələnməsini ağırlaşdıra bilər. Belə ki, bu preparatlar hepatosidlərdəki metabolik proseslərin sürətinə real təsir göstərmirlər.

Sümük toxuması: Kalsium və fosfor mübadiləsi. Ümumilikdə, tireotoksikoz kalsium və fosfatların orqanizmdən sidik və nəcislə çıxarılmasının aktivləşməsi ilə müşayiət olunur. Nəticədə sümük toxumasının demineralaşması inkişaf edir. Bəzən isə, xüsusilə də ahıl yaşlı qadınlarda, sümüklərin spontan patoloji sınıqları baş verir [36-39]. Tireotoksikoz zamanı sümüklərdəki dəyişikliklər müxtəlif xarakterli olur. Fibroz ostit, osteomalyasiya, osteoporoza rast gəlmək olur. Tireotoksikoz zamanı sidikdə kollagenin parçalanma məhsulları müşahidə oluna bilər. Xüsusi tədqiqatlar göstərir ki, tireotoksikoz sümük toxumasında kalsiumun mübadilə sahəsinin genişləndirir və sümüyün həm parçalanmasını, həm də sintezini aktivləşdirir. Bununla belə, parçalanma sürəti daha çox artır ki, nəticədə sümük toxumasının sıxlığı daima azalır. Gənc xəstələrdə tireotoksikoz aradan qaldırıldıqdan sonra bu göstərici adətən normallaşır [40]. Lakin, qadınlarda menopauzadan sonra sümük toxuması sıxlığının azalması prosesi tireotoksikoz vəziyyəti götürüldükdən sonra belə davam edir. Bu cür ağırlaşma xüsusi müalicə tələb edir. QBV-nin xərcəngi səbəbindən müalicə alan qadınlarda menopauzadan sonra TSH supressiv terapiya zamanı sümük toxumasının demineralaşmasının inkişaf etməməsi üçün onların terapiyasına kalsium və vitamin D preparatları daxil edilməlidir [41, 42].

Tireotoksikoz zamanı kalsiumun sümük deposundan çıxması səbəbindən tez-tez hiperkalsiemiya müşahidə olunur. Bu patologiyalı xəstələrin 27 %-də qanda ümumi kalsiumun, 47 %-də isə sərbəst Ca^{+2} -nin səviyyəsi yüksəlmiş olur. Tez-tez qan zərdabında termolabil qələvi fosfatazanın aktivliyinin və osteokalsitonin səviyyəsinin yüksəlməsi müşahidə olunur. Tireotoksikoz zamanı kalsium balansı göstəricilərdəki dəyişikliklər birincili hiperparatireozda olanlara bənzəyir. Lakin, parathormonun qandakı səviyyəsi çox vaxt normada ya da azalmış olur [43]. Bununla belə, bəzən tireotoksikoz və birincili hiperparatireoz birlikdə gedirlər. Tireotoksikozlu xəstələrin qanında 25-hidroksixolekalsiferolun konsentrasiyası tez-tez hallarda aşağı olur. Buna səbəb bağırsaqdan kalsiumun sorulmasının zəifləməsinin və bu xəstələrdə osteomalasiyadır.

Böyrəklərin funksiyası: su-elektrolit balansı. Tireotoksikoz zamanı böyrəklərin funksiyasında, zəif ifadə olunmuş poliuriya (xüsusilə gecə vaxtı) istisna olmaqla, pozulmaların aşkar əlamətləri müşahidə olunmur. Bununla belə, böyrək qan dövrünü həcmnin, qlomerulyar filtrasiya sürətinin və böyrək kanalcıqlarında sorulma və sekresiya göstəricilərinin artması göstərilmişdir. Nəticədə, orqanizmdə sərbəst kalsiumun ümumi səviyyəsinin azalması müşahidə olunur. Ümumilikdə, tireotoksikoz zamanı su-elektrolit balansı göstəriciləri norma həddində qalır. Hipokaliemik dövrü ifliclə ağırlaşmış tireotoksikoz istisna təşkil edir.

Hemopoez. Çoxsaylı hematoloji testlərin məlumatlarına görə, tireotoksikoz zamanı eritrositlər dəyişmir, onların sayı artır. Eritropoezin stimulyasiyası tireoid hormonların bu prosesə həm birbaşa təsirinin, həm də eritropoetin sintezinin güclənməsi nəticəsində baş verə bilər. Eritrositlərin sayının artması ilə eyni zamanda qan plazmasının həcmnin də artması baş verdiyindən hematokrit dəyişməz qalır.

Qreyvs xəstəliyi zamanı təqribən 3% hallarda pernisiöz anemiya müşahidə olunur. Bu xəstələrin daha 3%-də qanda həzm traktında B₁₂

vitamininin tutulmasına vasitəçilik edən daxili faktora qarşı anticisimlər mövcud olur. Hərçənd ki, bu tutulma onlarda hələ pozulmamışdır. Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə tez-tez mədənin selikli qişasının pariyetal hüceyrələrinin antigenlərinə qarşı autoanticisimlər iştirak edirlər. Eyni zamanda, tireotoksikoz zamanı B₁₂ vitamininə və fol turşusuna olan tələbat olduqca artır. Qanda leykositlərin ümumi səviyyəsi çox vaxt azalmış olur. Buna səbəb neytofillərin sayının azalmasıdır. Limfositlərin səviyyəsi adətən ya normada, ya da bir qədər yüksəlmiş olur. Bu nisbi limfositoz şəklinə gətirib çıxarır. Bəzən monositlərin və eozinofillərin səviyyəsi də artır. Tireotoksikozlu xəstələrin təqribən 10 %-də splenomeqaliya qeyd olunur, çox vaxt limfatik düyünlər və timus böyümüş olur. Tireotoksikoz zamanı, TSH-ın sintezını zəiflətmək üçün böyük dozalarda tiroksin qəbul edən xəstələrdə bəzən timusun hiperplaziyası müşahidə olunur [44, 45].

Tireotoksikoz zamanı qanın laxtalanması və trombositlərin sayı praktiki olaraq dəyişməz qalır. Lakin bəzən laxtalanma VIII faktorunun səviyyəsi artır. Bu faktorun səviyyəsinin normallaşması yalnız tireotoksiki vəziyyət aradan qaldırıldıqdan sonra baş verir. Buna baxmayaraq, vitamin K-dan asılı laxtalanma faktorlarının qandan çıxarılması sürətinin artması səbəbindən xəstələrin varfarinlə antikoagulyant terapiyaya həssaslığı olduqca artır. Buna görə də xəstədə tireotoksikoz olduqda varfarinin qəbul edilən dozaları azaldılmalıdır [46]. Ürək qulaqcıqlarının fibrillyasiyası ilə əlaqədar antikoagulyantlarla terapiyaya başlamazdan əvvəl bu fakt mütləq nəzərə alınmalıdır [47]. Bəzən, tireotoksikoz fonunda xəstələrdə autoimmün mənşəli trombositopeniya inkişaf edir.

Hipofiz və böyrəküstü vəzi qabığının funksiyası. Tireotoksikoz zamanı hipofizin və böyrəküstü vəzi qabığının funksiyasının pozulması tez-tez müşahidə olunur. Belə ki, tireotoksikoz zamanı qaraciyərdə 5 α /5 β -reduktazanın və 11 β -hidroksisteroiddehidrogenazanın aktivləşməsi səbəbindən qaraciyərdə kortizolun inaktivasiya sürəti yüksəlir.

Buna uyğun olaraq, bu hormonun qandan çıxarılması sürəti də artır. Cavab olaraq, böyrəküstü vəzi qabığında kortizolun sintezinin aktivləşməsi baş verir. Bununla da qanda bu steroidin səviyyəsi norma həddində qalır. Qan zərdabında həmçinin qlükokortikoidləri əlaqələndirən qlobulinin də səviyyəsi dəyişməz qalır. Sidiklə xaric edilən sərbəst kortizolun səviyyəsi ya heç dəyişmir, ya da bir qədər artır [48].

Reproduktiv funksiya. Uşaqlarda tireotoksikoz cinsi yetişkənliyin gecikməsinə səbəb ola bilər. Hərçənd ki, bu zaman onlarda fiziki inkişaf normal gedir, skelet sümüklərinin böyüməsi isə hətta normadan yüksək olur. Həddi-buluğa çatmış xəstələrdə, xüsusilə də qadınlarda, tireotoksikoz cinsi funksiyaya əhəmiyyətli dərəcədə təsir edə bilər. Aybaşı dövrləri arası müddət bəzən artır, ya da azalır, oliqoopsomenoreya çox vaxt amenoreya ilə əvəz olunur. Hamilə qalma zəifləyir, əgər hamilə qalıbsa belə düşük ehtimalı yüksək olur. Bununla belə, qadının qanında QBV antigenlərinə qarşı autoanticisimlərin olması və onun uşaq salmaya meyilliyi ilə QBV-nin özündəki anomaliyaları ilə birbaşa əlaqəsi yoxdur. Daha doğrusu, QBV antigenlərinə qarşı autoanticisimlərin olması sadəcə olaraq xəstənin qadının immun sistemindəki qeyri sabitliyi əks etdirir [49].

Tireotoksikoz zamanı bəzi hallarda oliqomenoreya və ovulyasiyanın olmaması müşahidə olunsa da, xəstələrin bir çoxunda ovulyasiya saxlanılır. Tireotoksikoz zamanı ovulyasiya prosesinin pozulması, ola bilsin ki, menstrual siklin ortasında lüteinləşdirici hormonun kifayət qədər sintez edilməməsi ilə əlaqədardır. Məlumdur ki, tireotoksikozdan əziyyət çəkən reproduktiv yaşlı qadınlarda sakit vəziyyətdə qanda lüteinləşdirici və follikul stimullaşdırıcı hormonun səviyyəsi norma həddini aşmır. Lakin bu hormonlar onlarda qonadolibərinə qarşı olduqca həssasdırlar.

Tireotoksikoz zamanı, qan zərdabında cinsi hormonları əlaqələndirən qlobulinin səviyyəsinin artması müşahidə olunur [50]. Nəticədə, testosteronun, dihidrotestosteronun və estradiolun ümumi səviyyəsi

artmış olsa da, sərbəst cinsi hormonların payı normada olur ya da hətta bir qədər azalır. Testosteronun və dihidrotestosteronun zərdabdakı zülallarla qarşılıqlı əlaqəsi aktivləşdiyindən onların qandan çıxarılması sürəti azalır. Estradiol isə norma həddində qalır. Tireotoksikoz androsteronun testosterona, estronun estradiola və testosteronun dihidrotestosterona transformasiya olunması sürətinin artmasına səbəb olur [51]. Androgenlərin transformasiyasının estrogenlərin aralıq məhsullarına metabolizminin artan sürəti - ginekomastiya və erektil disfunksiya tireotoksikozun inkişaf hallarının mümkün səbəbidir, tireotoksikozu olan kişilərin 10%-də müşahidə olunur. Bu uşaq doğma yaşlı qadınlarda menstrual siklin pozğunluqlarının səbəblərindən biri ola bilər. Digər səbəbin arxasında amplitudunda və tezliyində periodik dalğalanmalarla olan dəyişikliklər gizlənən lüteinləşdirici və follikulstimuləedici hormonun səviyyəsinə qadınlarda qonadoliberinin məhsuldarlığına tireoid hormonlarının birbaşa təsiri gizlənilir.

7.2. TİREOTOKSİKOZUN LABORATOR DİAQNOSTİKASI

Tireotoksikoz zamanı orqanizmin əsas sistemlərinin funksiyasında baş verən dəyişikliklər onu yaradan səbəblərdən asılı deyildir. Lakin orqanizmdə tireoid hormonların artıq olması bu və ya digər simptomların mövcud olması tezliyinə və ya kliniki şəklə ifadə olunmasına təsir göstərir. Bunu, tireotoksikozun diaqnostikası zamanı laborator analizlərin nəticələrinə də şamil etmək olar. Lakin kliniki olaraq aşkar tireotoksikozu olan xəstələrdə TSH-ın qanda 0,1 mBV/l-dən az olması və sərbəst T₄-ün zərdabda səviyyəsinin xeyli yüksək olmasını gözləmək olar. Əgər tireotoksikoz hipertireoz nəticəsində əmələ gəlibsə, zərdabda sərbəst T₃-ün səviyyəsi sərbəst T₄-ün səviyyəsinə nəzərən daha çox artmalıdır. Lakin, adətən, sərbəst T₃-ün səviyyəsinin təyin edilməsi tələb olunmur, çünki bu test diaqnostikanın dəqiqliyinə təsir etmir. Əgər tireotoksikoz, ekzogen tireoid hormonlarının həddindən artıq dozasın-

dan əmələ gəlibsə, istisna olunur, tireoid hormonlarının artıqlığı hipertireozun nəticəsi ola bilərmi və ya onun tireoiditə görə inkişaf etməsinin aydınlaşdırılması vacibdir. Bəzən, hipertireoz və destruktiv tireotoksikoz laborator müayinələr aparılmadan, xəstənin anamnestik və həkim müayinəsinin məlumatları əsasında da diferensasiya oluna bilər. Lakin, QBV toxumalarında yodun radioaktiv izotoplarının yığılması kinetikasının tədqiqatı daha dəqiq nəticə verir. QBV tərəfindən udulmuş bu cür izotopların səviyyəsi hipertireoz zamanı ya normanın yuxarı sərhəddində yerləşir və ya da artır. Tireotoksikozla tireoidit zamanı isə o həmişə azalmış olur.

Əgər QBV-nin kliniki müayinəsi və USM məlumatları onun toxumalarında düyünlərin olmasını göstərsə, o zaman vəzi toxumalarında ^{123}I yığılması paylanması sintiqrafik qiymətləndirilməsini aparmaq lazımdır. Bu, diffuz və düyünlü hiperfunksiyanı fərqləndirməyə imkan verəcəkdir. Əgər vəzidə düyünlər aşkar edilməyibsə kifayət qədər bahalı müayinə olduğundan bu müayinə aparılmamalıdır. Orqanizmdə yodun artıq olması (məsələn, amiodaronla müalicə nəticəsində) səbəbindən tireotoksikozu olan xəstələrdə tutulmuş yod izotopu ümumiyyətlə aşkar olunmaya da bilər. Qanda TSH-in səviyyəsinin yüksək olması fonunda tireotoksikozu olduqca nadir hallarda rast gəlinir. Belə hal adətən hipofizin şişi nəticəsində baş verir. Artefaktları istisna etmək üçün Qreyvs xəstəliyində TSH səviyyəsini qiymətləndirərkən TSH yüksək olarsa tireotoksikozda dəfələrlə, müxtəlif üsullarla və müxtəlif laboratoriyalarda təyin olunmalıdır.

7.3. DİFFUZ TOKSİKİ UR (QREYVS XƏSTƏLİYİ, BAZEDOV XƏSTƏLİYİ)

Qreyvs xəstəliyi kimi adlandırılan xəstəlik ilk dəfə 1825-ci ildə Parri tərəfindən təsvir olunmuşdur [52]. İngilis dilli ölkələrdə xəstəlik daha tez-tez Qreyvs xəstəliyi (Robert Qreyvsin şərəfinə), Avropa

ölkələrində isə Bazedov xəstəliyi (həkim fon Bazedovun şərəfinə) kimi tanınır. Yod istehlakı kifayət qədər olan ərazilərdə bu xəstəlik daha geniş yayılmış tireoid patologiyadır, yod çatışmazlığı olan ərazilərdə isə QBV-nin diffuz və düyünlü eutiroid zədələnmələrinə daha çox rast gəlinir [53].

Qreyvs xəstəliyi (QX) tireotoksikozun formalarından biri olub, TSH-a qarşı antitellərin təsiri altında QBV hormonlarının hipersekretyasından əmələ gəlir [54-57]. QX olan xəstələrin təxminən 30% QX olan ailə üzvlərində, həm QX və ya Haşimoto tireoiditi vardır. Tədqiqatlar göstərir ki, 80% halda QX həssaslıq genetikdir [58].

QX ilə histouyğunluq olan əsas kompleksin allelləri arasında yaxşı qurulmuş assosiasiyalar mövcuddur, həssaslıq HLA-DR3 və HLA-DR4 haplotiplər ilə ötürülür [59]. Həssaslığın digər lokuslarına, assosiasiyanın təkrarlanması olubsa, sitotoksik T– limfositik antigen-4, tirozinfosfotazanın qeyri-reseptor zülalı–22, 2 transkripsiyanın və CD40 əsas leysin faktoru lokusları aiddir [60]. Ətraf mühitin faktorları, belə ki, siqaret çəkmək, stress və hamiləlik, həmçinin QX-yə meyillik yaradırlar [61, 62].

Qreyvs xəstəliyi QBV-nin diffuz hipertrofiyası (diffuz ur) və tireotoksikozla xarakterizə olunur. Bununla belə, infiltrativ orbitopatiya və oftalmopatiya, bəzən isə infiltrativ dermatopatiya da müşahidə oluna bilər. Ayrı-ayrı xəstələrdə tireotoksikoz və infiltrativ zədələnmələr müxtəlif zamanlarda təzahür edir və ya təcrid olunmuş şəkildə mövcud olur. Qreyvs xəstəliyi zamanı QBV-nin zədələnməsi öz patogenezinə və kliniki təzahürünə görə autoimmün tireoiditə (Haşimoto xəstəliyi) çox bənzəyir. Hipertireoz həmişə vəzi toxumalarında xroniki iltihab ocaqlarının (xroniki tireoidit) olması ilə müşayiət olunur. Bu xüsusiyyətinə görə uzun müddət keçdikdən sonra xəstədə hipertireoz hipotireozla əvəz olunur. Əksinə, Haşimoto xəstəliyi olan xəstələrdə bəzən tranzitor hipertireoz inkişaf edir. Beləliklə, Qreyvs xəstəliyi və Haşi-

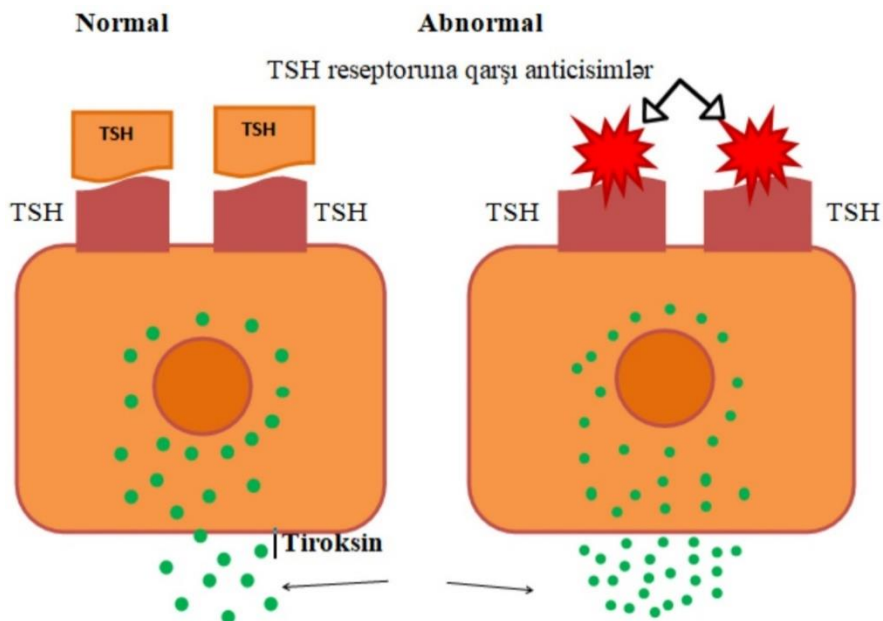
moto autoimmun tireoiditi eyni qrup xəstəlikləridir və tez-tez bir ailənin üzvlərində müşahidə olunurlar.

QBV-nin autoimmun zədələnmələri xəstənin qanında QBV-nin peroksidazasına qarşı anticisimlərin, TQ və TSH reseptoru əmələ gəlməsi ilə xarakterizə olunur. Tez-tez göstərilən anticisimlərə sensibilizə olunmuş T-hüceyrələrə də rast gəlinir [63]. Autoimmun zədələnmə zamanı histoloji olaraq QBV toxumalarının limfositlərlə infiltrasiyası aşkar olunur. Autoimmun tireoidit zamanı bu olduqca intensiv xarakter daşsa da, Qreyvs xəstəliyi zamanı ifadə olunmasına görə olduqca dəyişkəndir, lakin həmişə mövcuddur. Adətən, xəstələrdə və onların qohumlarında da digər autoimmun xəstəliklərə meyillilik aşkar olunur (məsələn, insulindənəsili ŞD, pernisiöz anemiya, bədxassəli miasteniya, böyrəküstü vəzinin atrofiyası və s.).

Hipertireoz ilə Qreyvs xəstəliyi zamanı xəstələrin qanında əsasən TSH reseptoruna qarşı anticisimlər mövcud olur ki, onlar da müəyyən dərəcədə TSH-ın analoqu kimi təsir edirlər və hədəf-reseptorun stimulyasiyasına səbəb olurlar. Ona görə də anticisimlərin bu tipinə tireoid stimulyasiyaedici anticisimlər deyilir [64], şəkil.7.3.1.

Bundan başqa, bu anticisimlər hüceyrə membranlarında TSH-la ilə onun reseptorları ilə birləşmək üzrə rəqabət aparırlar və hüceyrənin adenilatsiklazasını aktivləşdirirlər. Autoimmun tireoiditli xəstələrin qanında TSH-a qarşı buna bənzər lakin ondan fərqli autoanticisimlər də aşkar olunur. Bu anticisimlərdə TSH ilə onun reseptorlarına görə rəqabət aparırlar və Qreyvs xəstəliyi zamanı olduğundan fərqli olaraq onunla birləşdikdə TSH-in aktivləşməsinə səbəb olmur.

Nəticədə, TSH-in sadəcə təcrid olunması baş verir və onun bioloji fəaliyyətinin tormozlanması effekti inkişaf edir. Nəhayət, neytral adlandırılan anticisimlər də mövcuddur ki, onlar TSH-ın TSH ilə əlaqələnməsini tələb etmir və öz-özünə TSH-i stimullaşdırmır (şəkil. 7.3.2) [53].

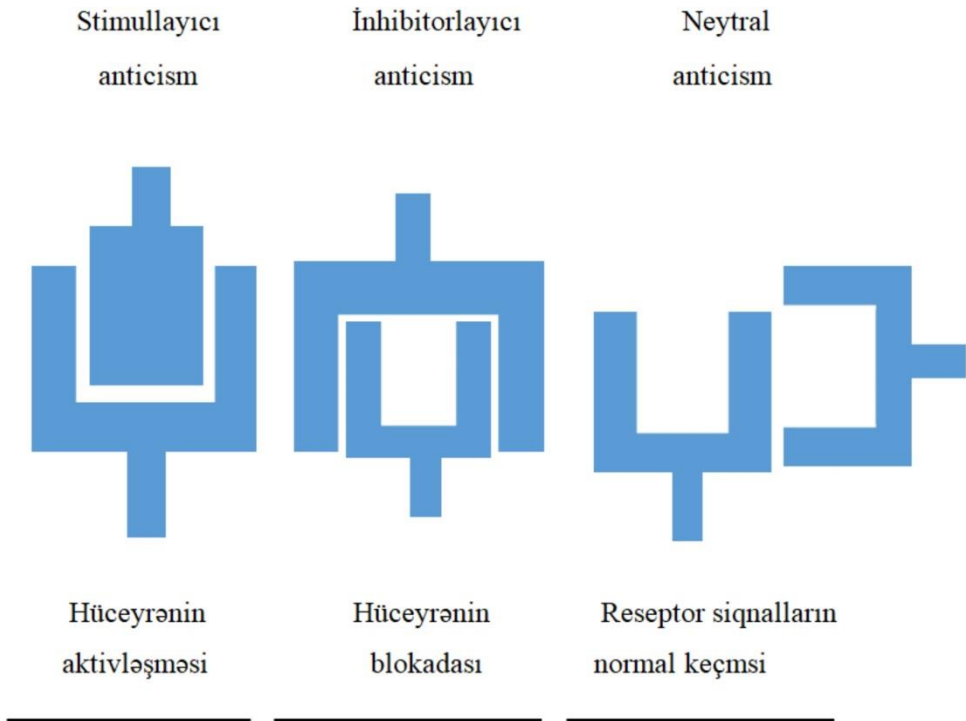


Şəkil. 7.3.1. Qreyvs xəstəliyinin patogenezi [65]

Qeyd edək ki, autoimmun xəstəliklər zamanı QBV antigenlərinə qarşı anticisimlərin xeyli hissəsi məhz vəzinin özündə sintez edilirlər. Bu sintez B-hüceyrələr tərəfindən həyata keçirilir. Tireoid antigenlərinə qarşı antitellərin səviyyəsi tireositlərin aktivliyini zəiflədən müalicədən, QBV-nin götürülməsindən ya da onun radioaktiv yod preparatları ilə zədələnməsindən sonra azalır [66, 67].

Qreyvs xəstəliyi zamanı QBV toxumaların bircins olmayan limfosit infiltrasiyası ilə xarakterizə olunur. Follikulların destruksiyası əlamətləri adətən iştirak etmir. Antitireoid preparatlarla terapiya çox vaxt infiltrasiyanın ifadələnməsini zəiflədir. Hərçənd ki, vəzi toxumalarını infiltrasiya edən limfositlərin morfoloji-funksional tərkibi müxtəlif ola bilsə də, çox vaxt əsas payı T-hüceyrələr təşkil edir. Qreyvs xəstəliyi zamanı autoimmun tireoiditə nəzərən QBV toxumalarında B-hüceyrələrin çoxalma mərkəzlərinin səviyyəsi olduqca azdır. Lakin follikulların yaxınlığında limfositlərin yığılmasında T-limfositlər və

plazmatik hüceyrələr də iştirak edə bilər. İnfiltratlar zonasında follikulyar epiteliositlərin ölçüləri ilə infiltrasiyanın ifadə olunma dərəcəsi arasında korrelyativ əlaqə mövcuddur. Ola bilsin ki, bu tireositlərin TSH-a qarşı anticisimlərlə lokal stimulyasiyası ilə əlaqəlidir. QBV-ni infiltrasiya edən T-hüceyrələrin populyasiyası arasında daha çox immunoloji yaddaşın T-hüceyrə daşıyıcıları üstünlük daşıyırlar.



Şəkil. 7.3.2. Müxtəlif anticisimlərin tireotrop hormon reseptorlarına qarşı aktivləşmənin, blokadasının və ya effektin olmamasının səbəbləri

Hipertireozla xəstələnmə daha çox müayinə aparılan regionun əhalisinin yod istehlakı dərəcəsindən asılıdır. Orada QBV-nin patologiyasına qadınların 1-2 %-i və kişilərin 0,2%-i məruz qalır. İyirmi il ərzində davam edən müşahidələrə görə hər il təqribən min qadıncıqdan birində

QBV-nin hər hansı bir xəstəliyi inkişaf edir. 40 yaşdan gənc şəxslərdə spontan hipertireoz çox vaxt Qreyvs xəstəliyi səbəbindən baş verir. Bu patologiyanın inkişafının yaşdan asılılığı azdır. QBV-nin patologiyası ilə autoimmun mənşəli ümumi xəstələnmə (yəni Qreyvs xəstəliyi və autoimmun tireoidit birgə götürüldükdə) şəkərli diabetlə xəstələnmədən yüksəkdir.

Patogenezi.

Qreyvs xəstəliyi zamanı əsas antigen – tireotrop hormon reseptorudur. Bu reseptor (TSH) yeddi transmembran domenə malik, G-proteinlə əlaqəli zülaldır. Reseptordan siqnalların transduksiyası üçün siqnalların həm sAMF-asılı, həm də fosfatidilinozitol asılı keçirilmə mexanizmlərindən istifadə olunur. Qreyvs xəstəliyi zamanı TSH – sintez olunan anticisimlərə qarşı yönələn əsas antigendir. Xəstəliyin patogenezinə bu antigenin rolu böyükdür: siçanlara və dağsiçanlarına normal insan TSH antigen determinantlarının yeridilməsi onlarda hipertireozun inkişafı ilə müşayiət olunmuşdur [68-70]. TSH-in mRNT-yə kodlaşdırıcı sintezi və TSH özü QBV-dən kənar bir çox toxumalarda, o cümlədən fibroblastlarda, adipositlərdə, miositlərdə, limfositlərdə, osteoklastlarda, osteoblastlarda və hipofiz hüceyrələrində də aşkar olunmuşdur. TSH-ın QBV-dən kənar ekspressiyasının fizioloji təyinatı tədricən aydın olur. Belə ki, tireoidxarici TSH-ın QBV-nin autoimmun xəstəliklərinin patogenezinəki rolu tədqiq olunmamışdır.

İnsan tireotrop hormonu reseptorunun molekulyar strukturu. TSH reseptorunun molekulyar kütləsi təqribən 100 000 təşkil edir və kifayət qədər qlikozallaşdırılmışdır. 744 amin turşulu qalıq saxlayır və onlardan 20-si siqnal peptidinin tərkibinə daxil olur. TSH-in protein sələfi iki subvahidə parçalanır – α (və ya A) və β (və ya B). Sonra bu iki subvahid disulfid körpülərlə birləşərək aktiv reseptoru təşkil edirlər [71,72]. α -subvahidin molekulyar kütləsi təqribən 50000-dir, hidrofildir və TSH-ı əlaqələndirmək imkanına malikdir [73]. β -subvahidin molekulyar kütləsi təqribən 30 000 təşkil edir, hidrofobdur və üç hüceyrə-

xarici və üç hüceyrədaxili (sitoplazmatik) ilgəklə birləşmiş membran-daxili domenlər saxlayır. β -subvahidin aminturşu tərkibi 70-75% lüteinləşdirici hormon və xorionik qonadotropin üçün reseptora uyğun gəlir. Göstərilir ki, in vitro şəraitində TSH-in α -subvahidi özünü təşkil etmə bacarığına malikdir. Ola bilsin ki, bu proses in vivo şəraitində də baş verir. Tireositlərin membranında TSH dimer və multimerləri əmələ gətirir. Yəqin ki, komplekslərin əmələ gəlməsi TSH-in vaxtından qabaq parçalanması və onun təşkilədiçi subvahidlərə bölünməsinin qarşısını alır [64].

Tireotrop hormon reseptoruna qarşı autoanticisimlər. Qreyvs xəstəliyi zamanı, Adams və Purves [74,75] tərəfindən aşkar edilmiş TSH-a qarşı autoanticisimlər TSH-la birləşirlər və tireositlərin adenilat-siklazasını aktivləşdirirlər. Nəticədə bu hüceyrələrin proliferasiyası başlanır, QBV-nin hipertrofiyası müşahidə edilir, vəzi toxumalarının qan damarları ilə doldurulma dərəcəsi artır, tireoid hormonların sintezi və sərbəst olması aktivləşir. Qreyvs xəstəliyinə tutulmuş xəstələr üçün xarakterik olan TSH-a qarşı autoanticisimlər əvvəllər tireoidstimullaşdırıcı anticisimlər adlanırdı. Bu patologiyalı xəstələrdə bəzən TSH-a qarşı digər autoanticisimlər də olur ki, onlar bu reseptorları bloklayırlar və TSH-a qarşı bloklayıcı anticisimlər adlanırlar. Neytral autoanticisimlər də ola bilər. Onların hədəf reseptorlarla birləşməsi TSH-ın aktivliyinə təsir göstərmir [64]. Eyni bir xəstənin qanında eyni zamanda həm bloklayıcı, həm də TSH-ı stimullaşdırıcı autoanticisimlər ola bilər. Qreyvs xəstəliyi olan bəzi xəstələrin qanında hətta bloklayıcı autoanticisimlər üstünlük təşkil edir. Bu hala xüsusilə radioaktiv yod terapiyası seanslarından, antitireoid preparatlarının qəbulundan, ya da QBV-nin cərrahi götürülməsindən sonra rast gəlinir (şəx 7.3.2). Autoimmun tireoiditli xəstələrin 15%-nin qanında TSH-a qarşı bloklayıcı autoanticisimlər aşkar edilir, xüsusilə də onlarda urun əlamətlərinə rast gəlinmədikdə (autoimmun tireoiditin atrofik forması zamanı) [76]. Sağlam şəxslərin qanında TSH-a qarşı autoanticisimlər aşkar olunmur.

Tireotrop hormon reseptoruna qarşı autoanticisimlərin bioloji aktivliyi. Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə özünün qan zərdabının yeridilməsi QBV-nin stimulyasiyasına səbəb olur. Bu fakt insanda hipertireozun patogenezinə TSH-a qarşı autoantillerin roluna ilk sübut olmuşdur [77]. Digər sübut qanında TSH-a qarşı autoanticisimlər səviyyəsi yüksək olan anaların yenidə doğulmuşlarının müayinəsi zamanı əldə olunmuşdur. Müəyyən edilmişdir ki, bu anticisimlər plasental əngəldən keçərək uşağın QBV-nin stimulyasiyasına səbəb olurlar [78]. Bəzən Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə yüngül birləşmə pozulması ilə TSH-a qarşı autoanticisimlər, bəzən də hədəf reseptorları bloklayan autoanticisimlər aşkar olunur. Bütün hallarda TSH-a qarşı autoanticisimlər G_1 (IgG_1) altıncı immunoqlobulinləridir və adətən bu immunoqlobulinlər oliqoklonal mənşəlidirlər [79, 80]. Xəstənin qanında TSH-ə qarşı autoanticisimlərin olması son nəticədə onunla ağırlaşır ki, eyni bir adamın qanında eyni zamanda həm aktivləşdirici, həm bloklayıcı, həm də neytral tipli anticisimlər ola bilərlər. Uyğun olaraq, QBV-nin stimulyasiya dərəcəsi də hər tip anticisimlərin səviyyəsindən və bioloji aktivliyindən asılı olacaqdır.

Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə tireotrop hormon reseptorlarına qarşı autoanticisimlərin aşkar olunma tezliyi. Sağlam şəxslərin qanında da mövcud olan, QBV-nin peroksidazası və tireoqlobulinə qarşı autoanticisimlərdən fərqli olaraq, TSH-ə qarşı anticisimlər yalnız QBV-nin autoimmun xəstəlikləri zamanı aşkar olunurlar, yəni onlar bu xəstəliyin səciyyəvi markeri kimi çıxış edirlər. Həmçinin, TSH-a qarşı autoanticisimlər yalnız insanda sintez olunurlar, heyvanlarda təbii şəraitdə heç vaxt aşkar olunmurlar. Ümumiyyətlə, Qreyvs xəstəliyindən əziyyət çəkən və bu səbəbdən xüsusi müalicə almayan 90-100% şəxslərdə TSH-a qarşı anticisimlər aşkar edilə bilər [81-83]. Uyğun müalicə aparıldıqda xəstələrdə bu göstəricilər tədricən azalır. Əgər onların səviyyəsi dəyişmərsə, ya da artmağa başlayırsa, deməli xəstəliyin residivi baş verir [84-85]. Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə uyğun müalicə

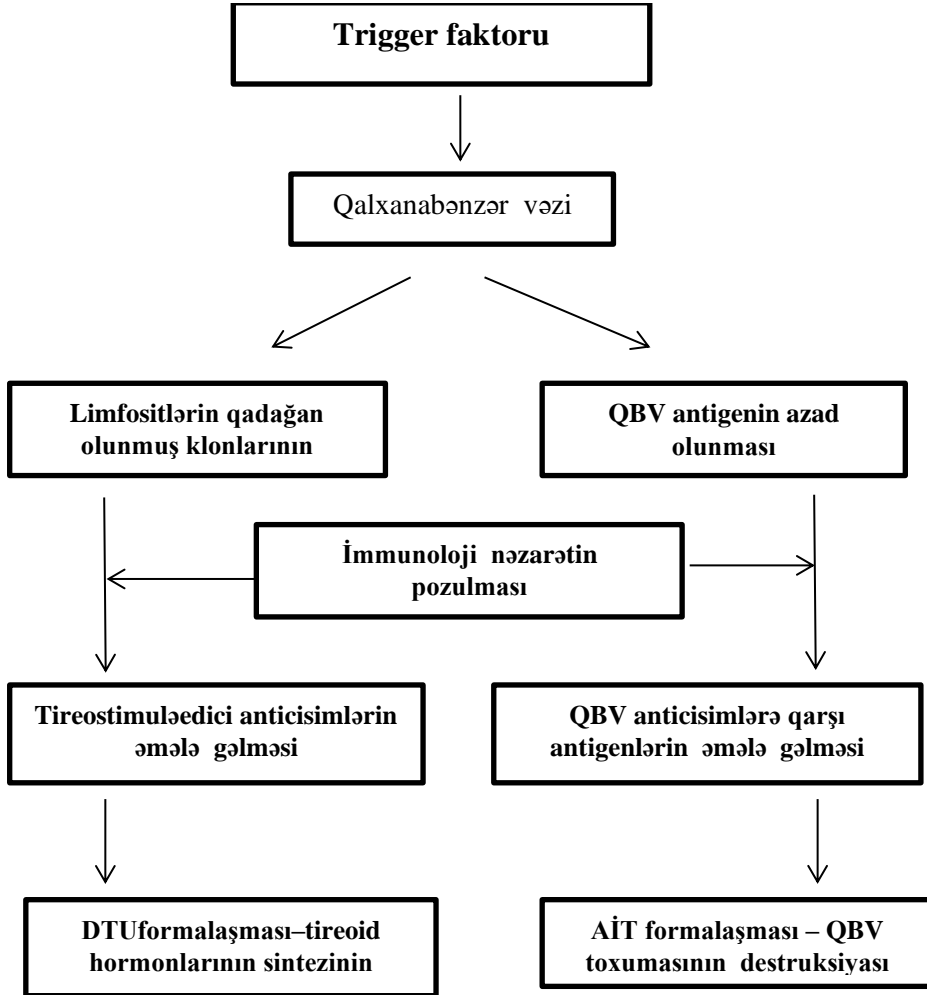
fonunda vaxt keçdikcə TSH-a qarşı bloklayıcı autoanticisimlər çoxluq təşkil etməyə başlayırlar. Bu da xəstələrdə hipotireozun inkişafına gətirib çıxara bilər.

Qalxanabənzər vəzi toxumalarında T-hüceyrələr. Məlumdur ki, QBV-nin autoimmun zədələnməsi olan xəstələrin bu vəzi toxumasından ifraz olunmuş T-hüceyrələri tireoid antigenlərə və peptidlərə sensibilizasiya olunmuşlar [86-87]. Adətən, bu T-hüceyrələr oliqoklonal mənşəli olurlar. QBV-nin infiltratından ifraz olunmuşların payı 10%-ə çatır. QBV-ni infiltrasiya edən T-hüceyrələr arasında həm tip 1 T-hüceyrələrə (interleykin-2 sintez edənlər), həm də tip-2-yə (interleykin-4 sintez edənlər) rast gəlinir [88].

Qalxanabənzər vəzinin autoimmun xəstəlikləri zamanı immün cavabın tənzimi. Tireoid hormonların artıq olması özlüyündə T-hüceyrələrin səviyyəsinə və aktivliyinə təsir göstərdiyindən, immün sistem əks əlaqə mexanizminə görə qalxanabənzər vəzi toxumalarının autoimmun zədələnməsini məhdudlaşdırır. Bunun üçün T-hüceyrələrin aktivliyini azaldan sitokinlər sintez olunurlar, vəzi toxumalarına isə T-supressorlar köçürlər [89]. Birbaşa sübutlar olmasa da, güman edilir ki, Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə T-supressorlar QBV-nin autoimmun zədələnməsini azaldırlar. Bundan başqa, immunitetin reqlyasiyasının tireoid hormonlara qarşı immunoloji tolerantlıq kimi mərkəzi mexanizmləri də işə düşürlər. Bu tolerantlıq T- və B-hüceyrələrin timusda seçilməsi hesabına inkişaf edir [90, 91]. İnsan leykosit antigeninin bəzi haplotipləri (HLA-DR) immün sistemin T-hüceyrəli immün cavablarının gücünün reqlyasiyasının zəifləməsinə göstərilir. Göstərilmişdir ki, QBV-nin autoimmun xəstəlikləri olan şəxslərdə bu haplotiplərə xüsusilə tez-tez rast gəlinir. Patologiyanın inkişaf etməsinin bu mexanizmini risk faktorlarından differensasiya etmək vacibdir.

Qalxanabənzər vəzinin autoimmun xəstəliyinin inkişaf etməsi mexanizmi. Qəbul olunmuşdur ki, QBV-nin autoimmun xəstəliyinin

başlanması QBV toxumalarının immun cavabın inkişaf etməsinə səbəb olan zədələnməsi ilə əlaqədardır (şəkil. 7.3.3).



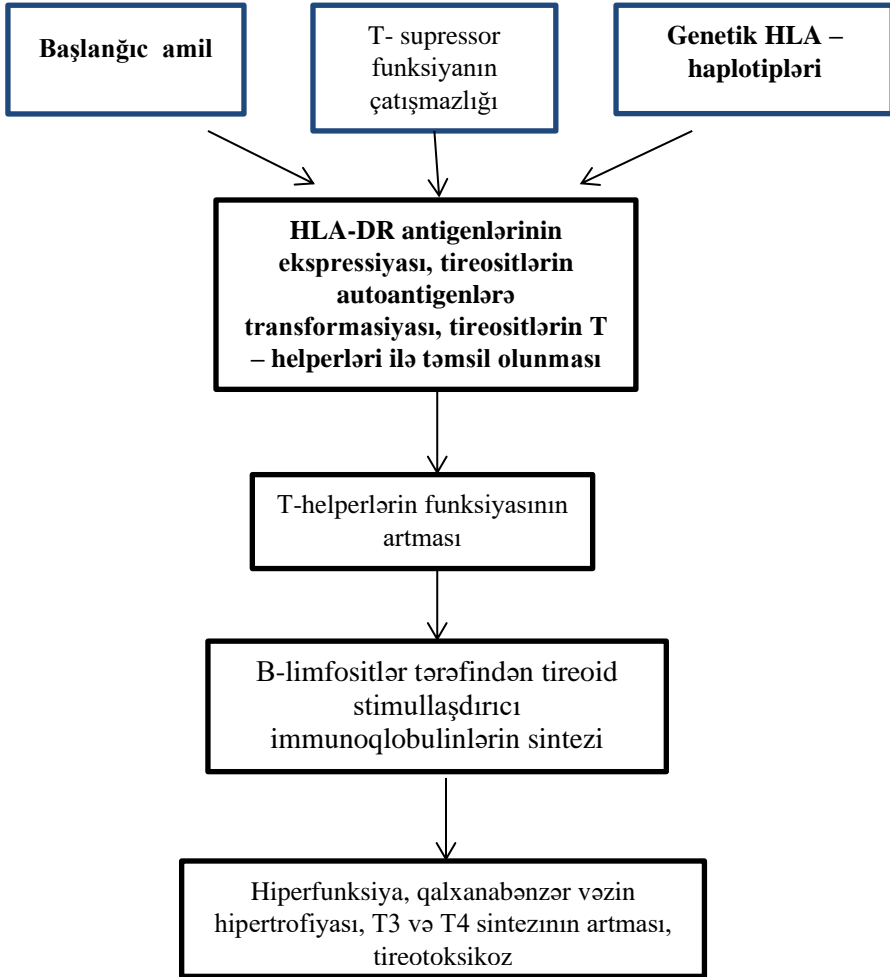
Şəkil.7.3.3. QBV autoimmun xəstəliklərində overlap sindromunun inkişaf mexanizminin sxemi

Vəzi toxumalarının zədələnməsinə səbəb infeksiya (virus və ya bakteriya) ya da travma ola bilər. İstənilən halda, T-hüceyrələrin aktivləşməsi cavab reaksiyası sayılır [92, 93]. Digər hallarda, QBV-yə autoimmun həmləni ona miq-rasiya edən, başqa yerdə aktivləşmiş T-

hüceyrələr başlayırlar. Xəstə QBV-nin autoimmun zədələnməsinə meyilli olmalıdır, çünki aktiv T-hüceyrələrin miqrasiyası məqsədyönlü xarakter daşımır və onlar təqribən eyni dərəcədə çoxlu miqdarda müxtəlif toxumaları infiltrasiya edirlər. Autoimmun zədələnmə təsadüfi aktivləşmə, molekulyar antigen strukturların oxşarlığı, immun sistem hüceyrələrinə əvvəllər əlçatmaz olan antigenlərin ekspressiyası səbəbindən də baş verə bilər.

Bir çox antigen determinantları o qədər yaxın molekulyar struktura malikdirlər ki, onlara qarşı anticisimlərin onları ayırd etməyə spesifikliyi çatmır və onların qarşılıqlı təsiri baş verir (yəni bir determinanta qarşı anticisimlər digəri ilə də qarşılıqlı əlaqədə olurlar) [94]. O cümlədən, bir çox virus və bakteriyaların antigenləri insan zülalı antigenlərinə çox oxşadırlar.

Normada tireositlər II sinif HLA-antigenini ekspressiya etmirlər. Habelə, QBV-nin autoimmun xəstəlikləri zamanı bu antigenlərin tireositlərdə ekspressiyası dəfələrlə güclənir [95]. QBV toxumasının lokal zədələnməsi onların interferon- γ və digər sitokinlər sintez edən limfositlərlə iltihabi infiltrasiyasına səbəb olur. Sintez olunan sitokinlər tireositlərin səthində II sinif HLA-antigenlərinin ekspressiyasını induksiya edirlər. Bu antigenlər immun sistemin antigen determinantlarının təmsil edilməsində vacibdirlər. Lakin, onların ekspressiyası tireoid antigenlərinin imminkompetent hüceyrələrə həddən artıq təqdim olunması ilə müşayiət olunur. Bu da autoimmun reaksiyalara meyilli şəxslərdə QBV toxumalarında onlara spesifik olan rezident T-hüceyrələrin aktivləşməsinə gətirir. Qreyvs xəstəliyinin patogenezinin ümumi sxemi şəkil. 7.3.4.-də təqdim olunmuşdur.



Şəkil. 7.3.4. Qreyvs xəstəliyinin patogenezi

Qreyvs xəstəliyinin risk faktorları

Genetik meyillilik. Xəstəliyin baş verməsi ehtimalı və ağırlıq dərəcəsi irsilik faktorlarından çox asılıdır [96]. Bu onunla sübut olunur ki, autoimmun xəstəlikləri ilə (Qreyvs xəstəliyi, Haşimoto autoimmun tireoiditi, şəkərli diabet tip 1, B₁₂ vitamini çatışmazlığı səbəbilə pernisiyoz anemiya) xəstələnmə halları müəyyən ailə üzvləri arasında xüsusilə yüksəkdir. Bundan başqa, endokrin sistemin hüceyrələrinə, mədənin

selikli qişasının pariyetal hüceyrələrinə və daxili faktora qarşı autoanticişimlər də çox vaxt müəyyən ailələrin üzvlərinin qanında daha tez-tez aşkar olunurlar. Bir yumurtalı əkizlərin hər ikisi müxtəlif yumurtalı əkizlərə nisbətən Qreyvs xəstəliyi ilə daha tez-tez xəstələnirlər [97].

Bir neçə lokus vardır ki, onlarda baş verən dəyişikliklər Qreyvs xəstəliyinə meyilliyi şərtləndirə bilərlər. Buna görə də, tez-tez bu patologiyanın irsən poligen ya da kompleks keçməsi haqqında danışılır. Avropoidlərin xəstələnmə riski onların genomunda HLA DR3 və ya DQA10501 haplotipinin olması ilə artır. Lakin onu da qeyd edək ki, Qreyvs xəstəliyinə qeyri-spesifik meyilliyin cəmi 5%-i genomun HLA-regionu ilə əlaqəlidir və bu genlərdəki xoşagəlməz dəyişikliklər bu xəstəliyin inkişaf etməsi riskini cəmi 3-4 dəfə artırır [98, 99]. Həmçinin, tireoglobulinin TSH-ın sintezini kodlaşdıran genlərin polimorfizmi də öz töhfəsini verir.

İnfeksiyalar. İnfeksiyon proseslərin antigen determinantları və tireoid antigenlərinin oxşarlığının QBV toxumalarının qeyri-spesifik autoimmun zədələnməsində təşəbbüskar olması haqqında çoxsaylı məlumatlar mövcuddur [100, 101]. QBV toxumalarının infeksiyaya məruz qalması (məsələn, yarımkəskin tireoidit, anadangəlmə məxmərək) həqiqətən onun autoimmun zədələnməsi ilə müşayiət olunur [92]. Lakin indiyə qədər Qreyvs xəstəliyi ilə infeksiya arasında birbaşa səbəb-nəticə əlaqəsinin olmasına dair sübutlar əldə olunmamışdır. Xəstənin orqanizmində uyğun kliniki təzahürləri ilə HTLV-1 virusunun olması QBV-nin autoimmun zədələnməsi ilə assosiasiya yaradır [102].

Stres. Qreyvs xəstəliyinin ilk əlamətləri çox vaxt keçirilmiş emosional stressdən (yaxın adamın itirilməsi, avtomobil qəzası) sonra inkişaf edir. Bu vəziyyətə dair bir çox məlumatlar mövcuddur. Bir sıra tədqiqatlar göstərir ki, stres zamanı kortizolun və kortikotropin-rilizing-hormonun immunokompetent hüceyrələrə təsiri nəticəsində qeyri-spesifik immunosupressiya inkişaf edir [103, 104].

Hamiləlik üçün immun sistemin zəifləməsi (immunosupressiya) xarakterik haldır. Doğuşdan sonra immun sistemin aktivliyi artır və nəticədə, qadınlar tireoiditlə ya da Qreyvs xəstəliyi ilə daha çox doğuşdan sonrakı dövrdə xəstələnirlər [105]. Bu fenomen doğuşdan sonrakı dövrdə immun sistemin həddən artıq aktivliyi ilə izah olunur və genetik meyilli şəxslər də autoimmun həmlələrə səbəb ola bilər.

Cinsiyyət. Qreyvs xəstəliyinə qadınlarda kişilərə nisbətən 7-10 dəfə daha çox rast gəlinir. Bu xəstəliyin ilk təzahürlərinə adətən cinsi yetişkənlikdən sonra rast gəlinir. Məlumdur ki, androgenlər autoimmun tireoiditi birbaşa yatırmaq imkanına malikdirlər [106,107]. Eyni zamanda estrogenlər immun sistemin, xüsusilə də B-hüceyrələrin aktivliyinə təsir edirlər. QBV-nin autoimmun zədələnmələrinə qadınların daha meyilli olması çox vaxt bu faktla izah olunur. Lakin Qreyvs xəstəliyi çox vaxt həm kişiləri, həm də menopauzada olan qadınları zədələyir. Qeyd etmək lazımdır ki, bir qayda olaraq, kişilər daha ahıl yaşda xəstələnirlər və xəstəlik onlarda daha ağır keçir, çox vaxt da oftalmopatiya ilə ağırlaşır. Bu səbəbdən, qadınlarda xəstəliyin daha tez-tez baş verməsini cinsi hormonlarla deyil, X-xromosom ilə müəyyən edirlər. Belə ki, Qreyvs xəstəliyinə meyilliklə X-xromosomun inaktivasiyası fenomeni arasında əlaqə aşkar olunmuşdur [108]. Məsələn ondadır ki, hər bir qadın hüceyrəsində iki X-xromosomdan yalnız biri aktivdir. Bu zaman müxtəlif toxumalarda və hətta müxtəlif hüceyrələrdə müxtəlif X-xromosomlar və ya hətta onların müxtəlif fraqmentləri inaktivləşirlər. Nəticədə qadın orqanizmində müxtəlif antigen determinantları ilə fenotipik olaraq müxtəlif hüceyrələr iştirak edə bilərlər. Bu da xoşagəlməz immun cavab reaksiyalarına səbəb olur. Qadınlarda Qreyvs xəstəliyinin patogenezinə X-xromosomun inaktivasiyası fenomeninin təsiri artıq sübut olunmuşdur [109].

Hamiləlik. Hamiləlik zamanı Qreyvs xəstəliyinin ağır formalarına nadir hallarda rast gəlinir. Bu onunla əlaqədardır ki, ifadə olunmuş hipertireoz fertilliyi zəiflədir. Xəstəliyin daha yüngül formaları zamanı

mayalanma baş versə də, hamiləlik çox vaxt ağırlaşmalarla gedir və ya düşüklə bitir [110]. Bu da tireoid hormonlara qarşı rezistentliyi olan qadınlar üçün xarakterikdir [111]. Ananın qanında tireoid hormonların cuzi artıq olmasının dölə birbaşa toksiki təsir göstərdiyi məlumdur. Həmçinin, hamiləlik zamanı fizioloji immunsupressiya müşahidə olunduğundan, anada QBV-nin autoimmun zədələnmələrinin ağırlaşmaları adətən azalır. İmmun sisteminə bir sıra faktorların təsiri ilə əlaqədar olaraq, plasenta tərəfindən sintez olunan və T-hüceyrə supressorlarının aktivasiyası, həm hüceyrə, həm də humoral immun cavabları ləngidirlər [112]. Doğuşdan sonra immun sistemin həddən artıq aktivləşməsi QBV-nin zədələnməsinə səbəb ola bilər [113]. İlk dəfə Qreyvs xəstəliyi aşkar olunmuş cavan qadınların 30%-də son 12 ay ərzində hamiləlik baş vermişdir [114]. Beləliklə, hamiləliyi QBV xəstəliklərinə meyilli olan qadınlarda onun baş verməsinin risk faktoruna aid etmək olar.

Yod və dərman preparatları. Qida ilə və ya dərman preparatlarının tərkibində (amiodaron, rentgenokontrast agentlər) artıq yodun insan orqanizminə düşməsi, QBV zədələnmələrinə meyillidirsə, Qreyvs xəstəliyinin inkişaf etməsinə təhrik edir və ya onun kəskinləşməsinə səbəb olur [115, 116]. Xüsusilə tez-tez yodun artıqlığı yod üzrə endemik əhalidə tireotoksikoz əmələ gətirir (RTSH qarşı autoanticisimlər tireoid hormonlarının sintezinin artıqlığını stimule edir). Yodun artıqlığı birbaşa tireositləri zədələyə bilər və tireoid antigenlərin ekpressiyasına səbəb olur.

İonlaşdırıcı radiasiya. Xarici şüalanmanın Qreyvs xəstəliyinin inkişafına səbəb olması haqqında birbaşa sübutlar yoxdur. Lakin məlumdur ki, Qreyvs xəstəliyinin baş verməsi çoxdüylü urun müalicəsi üçün yodun radioaktiv izotoplarının tətbiqini çətinləşdirir [117,118]. Bundan başqa, ionlaşdırıcı radiasiyaya məruz qalmış şəxslərin qanında tireoid antigenlərə qarşı autoanticisimlərə daha tez-tez rast gəlinir [119-121]. Yodun radioaktiv izotoplarının tətbiqi oftalmopatiyanın kliniki

təzahürlərinin baş verməsinə ya da ağırlaşmasına səbəb ola bilər. Hərçənd ki, bu effekt adətən keçici xarakter daşıyır [122].

Qreyvs xəstəliyi zamanı orbitopatiyanın və dermatopatiyanın inkişafının risk faktorları və patogenezini. Hazırda orbito- və dermatopatiyanın patogenezini daha yaxşı tədqiq olunmuşdur. Məlum olmuşdur ki, göz yuvası ətrafı əzələlər və göz yuvasının piy toxuması hüceyrə-xarici matriksin (qlükozaminqlikan) komponentlərinin yığılması nəticəsində həcmcə böyüyür (şəkil. 7.3.5). Bu yığılma öz növbəsində fibroblastlarla qlükozaminqlikanın aktiv sintezi ilə şərtlənir [123]. Qlükozaminqlikanın artıq yığılması göz yuvası ətrafı əzələlərin funksiyasını pozur. Patologiya inkişaf etdikcə iltihabi proseslərin ağırlığı artır, əzələ fibrozunu inkişaf edir. Bu mərhələdə histoloji tədqiqat zamanı göz yuvası ətrafı əzələlərdə əzələ liflərinin parçalanması və limfosit infiltrasiya aşkar olunur. Bəzi miositlər II sinif HLA-antigenlərinin ekspressiyasına başlayırlar. Nəticədə, model sistemlərdə göz yuvası toxumaları hüceyrələrinə aktiv həmlə edən miositlərə sensibilizasiyalanmış T-hüceyrələr proliferasiya olunurlar [124, 125]. Immunokompetent hüceyrələrin mövcudluğunun səbəbi, RTSH qarşı sensibilizə olunmuş xüsusilə RTSH xidmət edir, onlar göz yuvasının toxumalarının hüceyrələrində ekspressiya olunmuş – fibroblastlarda və adipositlərdə olur [123]. Göz yuvası toxumalarının fibroblastları digər toxumaların fibroblastlarından onunla fərqlənirlər ki, onlar daha çox TSH ekspressiya edirlər [126]. Birincili antigenlər, onlara qarşı Qreyvs xəstəliyində periorbital əzələlərdə autoanticisimlər əmələ gəlir ki, bu da lokal RTSH-dir.

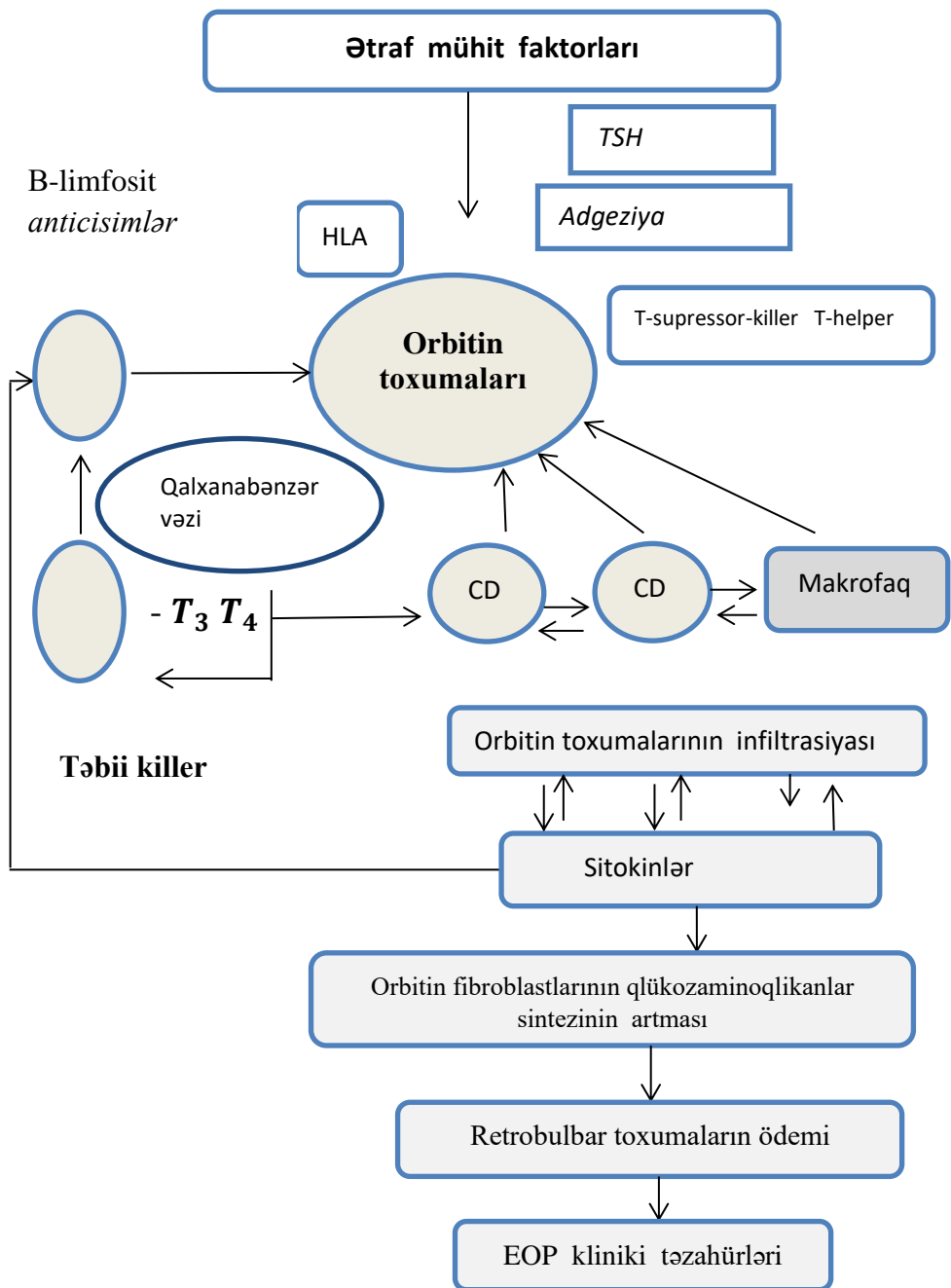
Orbitopatiya ilə ağırlaşmış Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə TSH-a qarşı anticisimlərin səviyyəsi ağırlaşmamış Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrə nisbətən daha yüksəkdir, həm də bu anticisimlərin sayı göz xəstəliklərinin ağırlıq dərəcəsi ilə birbaşa korrelyasiya edir.

Tədqiqatlarda belə məlum olur ki, alimlərin diqqəti rTSH-dan QX ekstratireoid təzahürlərinin inkişafında əsas autoantigen kimi İBBF-1 reseptoru rol oynayır [127]. Retrobulbar toxumanın fibroblastları artıq

miqdarda endokrin oftalmopatiyasının aktivliyi ilə korrelyasiya edən, rİBBF-1 reseptorlarına malikdir [128].

Risk faktorları. Qreyvs xəstəliyi zamanı oftalmopatiyanın inkişafı riskini şərtləndirən hər hansı əlavə genetik faktorların mövcudluğu haqqında sübutlar olmasa da, göz yuvası toxumalarındakı iltihabi dəyişikliklərin ağırlığı bir çox xarici təsirlərdən də asılı ola bilər [129]. Qreyvs xəstəliyinin gedişinin ağırlaşmasına da təsir göstərən amillər aşağıdakılardır: infeksiyalar, stres, cins, cinsiyyət hormonları, hamiləlik, bir sıra dərman preparatları, ionlaşdırıcı şüalanma.

Halbuki, diqqət yetirilməsini tələb edən daha bir neçə risk faktoru da mövcuddur, məsələn, siqaret çəkmə. Kifayət qədər çoxsaylı tədqiqatlarda siqaret çəkən xəstələrdə oftalmopatiyanın inkişaf etməsi riskinin yüksəlməsi haqqında məlumatlar verilmişdir. Ola bilsin ki, bu siqaret çəkmə zamanı müşahidə olunan anoksiya ilə ya da göz yuvası ətrafı toxumalara iltihabın birbaşa induksiyası ilə bağlıdır. İkinci əlavə risk faktoru yodun radioaktiv izotopları ilə müalicədir. Bir sıra kliniki müşahidələrdə Qreyvs xəstəliyi zamanı bu amilin oftalmopatiyanın gedişini çox vaxt ağırlaşdırdığı qeyd olunur [122]. Lakin bu ağırlaşma kifayət qədər ifadə olunmur, keçici xarakter daşıyır və 3-4 ay müddətində qlükokortikoidlərin tətbiqi ilə müalicə aparıldıqdan sonra asan aradan qaldırılır. Bununla belə, bir çox klinisistlər xəstədə gözlərin ağır zədələnmələri zamanı, hətta o qlükokortikoidlərlə müalicə alsın belə, yodun radioaktiv izotopları ilə müalicədən imtina edirlər. Həmçinin məlumdur ki, QBV-nin toxumaları və göz yuvası ətrafı toxumaların zədələnməsinə çox vaxt iltihabi proses də səbəb ola bilər [91, 93, 129].



Şəkil. 7.3.5. Endokrin oftalmopatiyasının patogenezi

Qreyvs xəstəliyinin gedişi

Bir sıra xəstələrdə tireotoksikoz praktiki olaraq daima mövcuddur. Digərlərində o dövrü xarakter daşıyır. Bu zaman remissiyanın inkişafı tezliyi və müddəti də sabit deyildir. Tireotoksikozun inkişafının dövrü xarakter daşması müalicə strategiyasının seçilməsi zamanı nəzərə alınmalıdır. Bir müddətdən sonra tireotoksikozun eutireoza keçməsi ehtimalı əmələ gəlir. Qreyvs xəstəliyi nəticəsində tireotoksikozu olan xəstələrin təqribən 20%-də antitireoid preparatlarla uzunmüddətli müalicədən (20 il müddətində) sonra hipotireoz inkişaf edir [130].

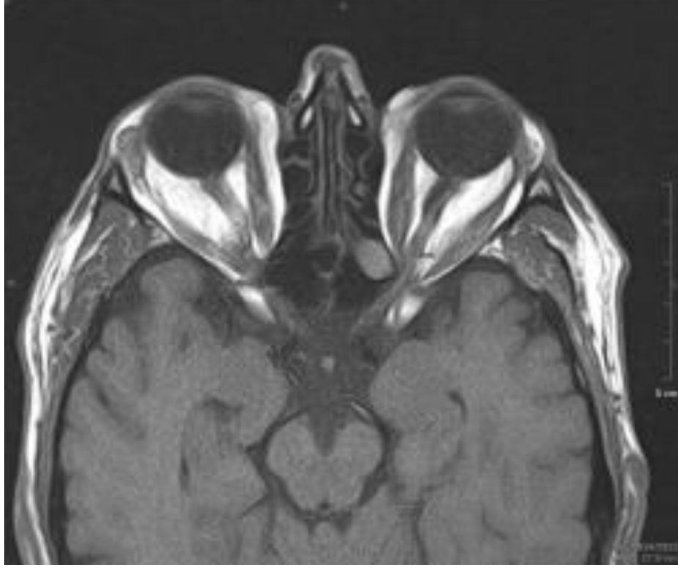
Qreyvs xəstəliyi zamanı orbitopatiyanın ağırlığı tireotoksikozun ifadə olunması ilə heç də həmişə əlaqədə olmur. Tireotoksikozun inkişaf etməsinin erkən mərhələsində bir qayda olaraq orbitopatiya aşkar olunmur. Müddət keçdikcə (aylar ya da illər sonrası) o inkişaf edə bilər, ya da heç vaxt baş verməyə də bilər. Bəzən Qreyvs xəstəliyi orbitopatiyanın inkişafı ilə başlayır və yalnız sonra tireotoksikoz əmələ gəlir. Orbitopatiyası olan kliniki eutireoidli xəstələrdə QBV xəstəliyinin olması faktını aşkar etmək üçün QBV-nin funksiyasını qiymətləndirən testlərin aparılması və qanda TSH-ə qarşı autoanticisimlərin və digər tireoid antigenlərin təyin olunması yerinə yetirilməlidir. Bir müddətdən sonra bu xəstələrin bəzilərində hipotireoz, digərlərində hipertireoz inkişaf edir və yalnız az bir hissəsində qanda tireoid hormonların normal səviyyəsi saxlanılır. Qeyd edək ki, eutireoid statusun saxlanıldığı bir çox xəstələrdə xroniki tireoiditin əlamətləri olur. Bu səbəbdən, bu xəstələrdə gələcəkdə QBV-nin funksiyasının necə dəyişəcəyi haqqında mülahizə yürütmək praktiki olaraq mümkün deyil.

Patohistologiya

Qalxanabənzər vəzi. Qreyvs xəstəliyinin köhnə adı diffuz toksiki urdur. Bu onu göstərir ki, vəzi böyümüşdür və onun bütün paylarının hipertrofiyası eyni cür ifadə olunmuşdur. Palpasiya zamanı vəzi toxumalarının konsistensiyası müxtəlif ola bilər. Bəzən vəzi daha yumşaq, bəzən daha bərk və rezinabənzər kimi görünə bilər. Adətən vəzin səthi

hamar olur, lakin dilim-dilim də ola bilər. Nadir hallarda terapiyaya başlama anında vəzidə çoxsaylı düyünləri palpasiya etmək olur. QBV-nin eninə kəsiyi qırmızı rəngdə, parıltılı olur. Histoloji analiz zamanı hiperplaziyalanmış sütunşəkili epiteliositlərlə döşənmiş kiçik follikullar aşkar olunur. Follikulyar kolloidlərin sayı azalır, onun sərhədləri kəsik-kəsikdir, ifadə olunmuş vakuolizasiyalı olur. Tireositlərdə nüvələr vezikulyar, hüceyrə əsasına yaxın yerləşmiş olur. Kifayət qədər çox sayda hüceyrə mitoz vəziyyətində olur. Tireositlərin apikal membranında kolloidə dərin nüfuz etmiş çoxsaylı urlar aşkar olunur. Vəzi toxumalarının vaskulyarizasiyası artmış, tireoidli vəzi toxumasının limfositlər və plazmatik hüceyrələrlə infiltrasiyası nəzərə çarpır. Bəzi yerlərdə infiltrasiyalanmış hüceyrələr proliferasiya mərkəzlərinə bənzər hissələr təşkil edirlər. Məhz bu mərkəzlərin yaxınlığında normada tireositlərin membranlarında mövcud olmayan II sinif HLA-antigenlərinin ekpressiyası aşkar olunur. Tireoid epitelinin bu yerlərdəki morfoloji hüceyrələri ifadə olunmuş dərəcədə hipertrofikləşmiş və normal tireositlərdən olduqca böyük olur. Ola bilsin ki, onların hipertrofiyası TSH-a qarşı autoanticişimlərin daimi stimulyasiyası ilə əlaqədardır. Yod preparatları və ya antitireoid vasitələrlə müalicə zamanı QBV-nin morfoloqiyasının normaya qayıtması ilə tədrici involyusiyası müşahidə olunur. Lakin bu o hallarda baş verir ki, müalicənin gedişində xəstənin qanında TSH-a qarşı autoanticişimlərin səviyyəsi azalır. QBV-nin involyasiyasının gedişində onun hiperplaziyası azalır, tireositlərin apikal membranındakı urların sayı azalır, follikullar böyüyür və normal kolloidlə dolurlar.

Gözlər. İnfiltrativ orbitopatiya ilə ağırlaşmış Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə göz yuvası toxumalarının həcmi kəskin böyüyür. Bu həm göz alması arxasındakı birləşdirici və piy toxumasının böyüməsi, həm də gözyuvası ətrafı əzələlərin kütləsinin artması hesabına baş verir (şəkil. 7.3.6).



Şəkil. 7.3.6. Qreyvs xəstəliyi olan, oftalmopatiya ilə ağırlaşmış xəstənin göz almalarının kompyuter tomoqramması

Göz alması arxasındakı birləşdirici toxumanın böyüməsi qismən onun şişməsi ilə əlaqədardır. Paraorbital əzələlər də şişirlər, matriksdə hialuron turşusunun və xondroitin-sulfatın səviyyəsini artır, bu hər iki birləşmə osmotik aktivdirlər və matriksdə suyun toplanmasını əmələ gətirirlər. Həmçinin, ayrı-ayrı liflərin dağılması və əzələlərin limfositar infiltrasiyası da müşahidə olunur. Bəzən iltihabi prosesə göz yaşı vəziləri də cəlb olunurlar. Gözün zədələnməsinin son təzahürü kimi göz yuvası toxumalarının fibrozu ola bilər.

Dəri. Dermatopatiya Qreyvs xəstəliyinin təzahürlərindən daha az rast gəlinənidir. O, daha çox bu xəstəliyin nisbətən gec mərhələlərində inkişaf edir. 99% infiltrativ dermatopatiya hallarında xəstələrdə orbitopatiya da müşahidə olunur [131]. Onun yayılması Qreyvs xəstəliyi və endokrin oftalmopatiyası (EO) yüngül və orta ağırlıqda olan xəstələrdə 0,5-4,3% arasında dəyişir; EO olan şəxslərdə orbitin dekompresiyası tələb olunur və ya görmə sinirinin neyropatiyası ilə müşayiət olunur və

13%-ə çatır [132-133]. Tireoid dermatopatiyanın spesifik lokalizasiyası, çox güman ki, travma kimi və yavaş limfatik cərəyan kimi, mexaniki faktorlarla əlaqədardır. Saidin, çiyinin, ovucların, kürəyin yuxarı hissəsinin və boyunun travmadan sonra bədənin müvafiq sahələrinin tireoid dermatopatiyası halları təsvir edilmişdir [134]. Dermatopatiyalı xəstələrin dərisində hialuron turşusu və xodroitin sulfatın səviyyəsi artır. Bu dəyişmə dəri fibroblastlarının limfositlərin sintez etdiyi sitokinlərlə stimullaşdırılması hesabına baş verir. Dərinin birləşdirici toxumasındaki matriksin həcmnin böyüməsi limfatik damarların sıxılmasına və şişkinliyə gətirir. Birləşdirici toxumadakı kollagen bağlar dağılır və fraqmentləşir, dermanın limfosit infiltrasiyası müşahidə olunur. Fibroblastlarda və adipositlərdə TSH ifadəsi oluna bilər [123]. Belə xəstələrin qanında TSH-ə qarşı autoanticisimlərin səviyyəsi çox yüksək olur. Dermatopatiyanın xroniki gedişi zamanı dəridə düyünlər əmələ gəlir.

Patofiziologiya

Qreyvs xəstəliyi zamanı autoanticisimlər tərəfindən TSH-ın stimulyasiyası səbəbindən normal tənzim mexanizmlərin funksiyası pozulur. Nəticədə, QBV-nin həddən artıq aktivləşməsi, hipofiz hüceyrələrinin TSH sintez etməsinin zəifləməsi və qanda bu hormonun konsentrasiyasının müəyyən edilməz səviyyəyə qədər enməsi baş verə bilər. Funksional avtonomiya yalnız o hallarda müşahidə olunur ki, yalnız TSH deyil, tireositlərin digər aktivatorları da olmadıqda vəzi normal ya da hətta həddən artıq fəaliyyət göstərir. Qreyvs xəstəliyi zamanı isə QBV-nin aktivliyi TSH ilə deyil, digər tənzimləyici sayılan TSH-a qarşı anticisimlərlə müəyyən olunur. Əgər anomal stimulyator TSH aradan qaldırılırsa, hipertireoz itir və QBV-nin avtonom olmayan fəaliyyəti aşkarlanır, yəni o yenə də TSH-ın qandakı sekresiyası və səviyyəsindən asılı vəziyyətə gəlir.

Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrin tireoqlobulinində molyar miqdarla T_3 -ün T_4 -ə nisbəti normadan 2 dəfə yüksəkdir. Bu fakt QBV-nin hi-

perstimulyasiyasını əks etdirir. Hərçənd ki, T_4 sekresiyasının əsas məhsulu olaraq qalsa da, T_3 səviyyəsinin artması səbəbindən T_3/T_4 nisbəti yüksəlir. Yod çatışmazlığı zamanı T_3 tireositlərin əsas məhsuluna çevrilir. Belə hallarda T_3 -ün qanda səviyyəsi olduqca artır, T_4 -ün səviyyəsi isə normada qalmaqda davam edir. Tireotoksikozun bu tipi T_3 -tireotoksikoz kimi adlandırılır. Qeyd etmək lazımdır ki, qanda tireoid hormonların səviyyəsi artdıqca, bu hormonların sərbəst vəziyyətdəki konsentrasiyası da artır. Bu, qanda TƏQ-ın azalması və T_4 -ün ümumi səviyyəsinin artması ilə əlaqədardır.

Kliniki şəkli

Qalxanabənzər vəzi. Qreyvs xəstəliyinin ilk əlamətləri adətən həyatın 3-cü 4-cü dekadası arasında təzahür edir. 10 yaşından kiçik uşaqlar olduqca nadir hallarda xəstələnilər. Ahıl yaşlı insanlarda Qreyvs xəstəliyi inkişaf etsə də, adətən qarışıq formada və olduqca asta gedişli olur. Həkim müayinəsi zamanı QBV-nin diffuz uru, tireotoksikozun simptomatikası, infiltrativ orbitopatiya və bəzi hallarda infiltrativ dermatopatiya aşkar olunur. Qreyvs xəstəliyi zamanı tireotoksikozun kliniki şəkli digər səbəblərdən baş vermiş tireotoksikozdan heç nə ilə fərqlənmir.

Xəstələrin çoxunda QBV böyümüş olur. Lakin bəzi xəstələrdə hipertireozun bütün əlamətlərinin olmasına baxmayaraq, QBV-nin ölçüləri dəyişməz qalır. Ahıl yaşlı şəxslərdə Qreyvs xəstəliyi zamanı 20% hallarda QBV-nin ölçülərinin dəyişməməsinə rast gəlinir. Lakin çox vaxt vəzinin ölçüləri normadan 2-3 dəfə, bəzən isə daha böyük olur. Palpasiya zamanı vəzi toxumalarının konsistensiyası yumşaqdan bərk şəklinə qədər, rezinabənzər olur. QBV-nin hipertrafiyası adətən simmetrik xarakter daşıyır. Vəzin səthi çox vaxt hamar olur, lakin dilimdilim də ola bilər. Xüsusi ağır hallarda palpasiya zamanı vəzi toxumalarında damar nəbzi hiss oluna bilər. Döyüntülər vəzin yuxarı şöbələrində daha çox hiss olunur və xarakterik damar küyü ilə müşayiət edilir.

Küy və döyüntü adətən daimi olur, lakin bəzən yalnız sistola zamanı hiss edilir. Qeyd etmək lazımdır ki, Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə, populyasiyada olduğundan daha artıq sayda mitral klapanın prolapsına rast gəlinir ki, bu da ürək küylərinin mənbəyini təşkil edir [135].

İnfiltrativ orbitopatiya [H06.2, E05.0, E06.3] və dermatopatiyanın təzahür etməsi.

Gözün zədələnməsinin obyektiv müayinəsi

Müasir anlayışlara görə EOP (kod XBT – H06.2) – görmə orqanının müstəqil progressivləşən autoimmun xəstəliyi olub, QBV autoimmun patologiyası ilə sıx əlaqədardır. 80% hallarda EOP DTU- da, 10% hallarda AİT eutiroid/hipotiroid xəstələrdə və 10% - tireoid hormonlarının və TSH normal səviyyəsi fonunda anamnezində autoimmun patologiyanın yoxluğu, Qreyvsin eutiroid xəstəliyi adlanır [136]. Kliniki aşkar EOP inkişaf tezliyi DTU –da 30 – 50% təşkil edir. Sübut olunmuşdur ki, EOP real tezliyi DTU xəstələrində, əgər subklinik formaların payını nəzərə alsaq, xeyli yüksəkdir [137].

Qalxanabənzər vəzi xəstəlikləri üzrə Amerika Assosiasiyası tərəfindən Qreyvs xəstəliyi zamanı gözlərin zədələnməsinin əlamətlərinə əsaslanmış təsnifatı təklif olunmuşdur. Bu təsnifatdakı bütün dərəcələrin adlarının baş hərfləri NOSPECS sözünü əmələ gətirdiyindən təsnifat da belə adlandırılır [139] (cədvəl 7.3.1).

Cədvəl 7.3.1.

Endokrin orbitopatiyanın NOSPECS təsnifatı

Dərəcə		Klinik təzahürlər
0 (N)		Orbitopatiyanın olmaması
1 (O)	A	Yuxarı göz qapağının retraksiyası: - cüzi ifadə olunub
	B	- orta ifadə olunub
	C	- kəskin ifadə olunub
2 (S)	Göz yuvasının yumşaq toxumalarının dəyişiklikləri (şişmə, konyunktivanın inyeksiyası):	
	A	- cüzi ifadə olunub
	B	- orta ifadə olunub

	C	- kəskin ifadə olunub
3 (P)	A B C	Ekzoftalm (göz almalarının qabağa çıxması): - cüzi ifadə olunub (normadan 3-4 mm artıq) - orta ifadə olunub (normadan 5-7 mm artıq) - kəskin ifadə olunub (8 mm-dən artıq)
4 (E)	A B C	Göz yuvası əzələlərinin zədələnməsi: - göz almaları hərəkətinin məhdudiyəti olmadan diplopiya - göz almaları hərəkətinin məhdudiyəti təsbit olunmuş göz alması (biri və ya hər ikisi)
5 (C)	A B C	Gözün buynuz təbəqəsinin zədələnməsi: - quruluq - yara basma - bulanma, nekroz, perforasiya
6 (S)	A B C	Görmə sinirinin zədələnməsi: - cüzi ifadə olunub (görmə itiliyi 1,0-0,3) - orta ifadə olunub (görmə itiliyi 0,3-0,1) - kəskin ifadə olunub (görmə itiliyi 0,1-dən az)

Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə gözlərin zədələnməsini bal şkalası üzrə qiymətləndirmək daha rahatdır (cədvəl 7.3.2). Bu zaman hər bir əlamət 1 balla dəyərləndirilir və nəticədə 0-7 ballıq qiymət alınır.

Kliniki praktikada, ifadə olunmuş orbitopatiyası olan xəstələrdə gözlərin vəziyyətinin qiymətləndirilməsi zamanı mütləq aşağıdakı parametrlər nəzərə alınmalıdır (hər bir göz üçün ayrılıqda):

- ekzoftalmın dəqiq təyin edilmiş dərəcəsi (Gertel və ya Lüdde ekzoftalmometri vasitəsilə ölçülmüş);
- göz qapaqları arasındakı yarığın dəqiq ölçülmüş eni;
- gözün buynuz təbəqəsini “benqal çəhrayı” boya və ya flüoresseinlə boyama vasitəsilə keratitin dərəcəsinin qiymətləndirilməsi;
- gözləri hərəkət etdirən əzələlərin funksiyasının qiymətləndirilməsi (Hess və ya Meddoks tersti vasitəsilə);
- gözdaxili təzyiqin göstəricisi;
- görmə itiliyinin, onun sahələrinin və rəngləri dərk etmə keyfiyyətinin ölçülməsi.

EOP-un kliniki aktivlik şkalası

- Öz-özünə əmələ gələn retrobulbar ağrı (son 4 həftə ərzində gözlərin arxasında ağırlı təzyiq hissi)
- Gözlərin hərəkəti zamanı ağrı (son 4 həftə ərzində yuxarı, tərəflərə və ya aşağı baxmaq istədikdə)
- Göz qapaqlarının qızarması (eritema)
- Göz qapaqlarının şişməsi
- Konyunktivanın infeksiyası
- Hemoz (konyunktivanın şişməsi)
- Karunkulanın şişkinliyi

Orbitopatiyanın simptomları və əlamətləri. Orbitopatiya zamanı gözqapağı əzələlərin yüksək tonusu və spazması səbəbindən göz qapaqları arasındakı yarığın eni o dərəcədə artır ki, hətta gözlərin normal açılması zamanı belə qüzehli qişanın yuxarisından göz sklerasının bir hissəsi görünmüş olur (şəkil. 7.3.7, cədvəl 7.3.3).



Şəkil 7.3.7. Endokrin orbitopatiyalı xəstələr.

Tireotoksikozun göz simptomları

Simptom	Təzahürlər
Qrefe	Aşağı baxdıqda yuxarı göz qapağı qüzehli qişadan geri qalır
Delrimplya	Göz yarıqlarının geniş açılması
Ştelvaqa	Nadir göz qırpması

Myobiusa	Nəzərin yaxın məsafədə təsbit edilməsinin mümkün-süzlüyü (konvergenziyanın zəifliyi)
Koxera	Nəzərin tez dəyişdirilməsi zamanı yuxarı göz qapağının retraksiyası

Bəzən göz qapaqlarının spazmı qeyri-simmetrik xarakter daşıyır. Xəstə baxışını aşağı yönəltəndə yuxarı göz qapağı bir qədər gecikir. Baxışı yuxarı yönəltəndə (bir çox xəstələr üçün çətinlik yaradır) göz alması gecikmə ilə hərəkət edir və göz qapağından geri qalır. Bu əlamətlər, uyğun olaraq, gözün və göz qapağının gecikməsi kimi adlandırılır. Göz qapaqları təkanla hərəkət edirlər, hərəkətlər spazmatik xarakter daşıyır, tam qapanmamış göz qapaqlarında onların əzələlərinin tremoru nəzərə çarpır. Qreyvs xəstəliyi zamanı vaxt keçdikcə gözü hərəkət etdirən əzələlərin və göz yuvası toxumalarının şişməsi (infiltrativ orbitopatiya) inkişaf edir. Bu ağırlaşmanın kliniki şəkli olduqca dəyişkəndir. Erkən mərhələlərdə orbitopatiya gözlərdə qıcıqlanma, xüsusilə də küləkdə və soyuq havada artan, tez-tez və bol göz yaşları kimi təzahür edir. Orbitopatiyanın gedişi çox vaxt konyüktivitlərlə (adətən, infeksiya xarakterili) ağırlaşır. Ekzoftalm tez-tez qeyri-simmetrikdir və onun inkişaf etməsi göz almalarının arxa divarına təzyiq hissi ilə müşayiət olunur. Ağır ekzoftalm zamanı xəstələr hətta yuxu zamanı belə gözlərini tam qapaya bilmirlər. Bunu laqoftalm kimi adlandırmaq qəbul olunmuşdur. Xəstələr həmçinin, gözlərin tez yorulmasından və görmənin aydın olmamasından şikayət edirlər. Xüsusi ağır hallarda, rənglərin seçilməsi pozulur, görmənin aydınlığı faciəli şəkildə azalır, buynuz təbəqəsində yaralar və infeksiyon iltihab baş verə bilər. Çox ağır dərəcəli oftalmopatiyanın təzahürü göz almasının burxulmasına qədər çox faciəli şəkildə təzahür edir. Buynuz təbəqəsində baş verən yaralar və infeksiyon iltihab səbəbindən tam korluq inkişaf edə bilər.

Qreyvs xəstəliyi olan xəstədə infiltrativ orbitopatiyanın gedişinin tireotoksikozun ifadə olunma dərəcəsi ilə korrelyasiyası yoxdur. Kifayət qədər çoxsaylı hallarda uğurlu aparılmış müalicə orbitopatiyanın əlamətlərinin aradan qalxmasına gətirməmişdir. Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrin yalnız 50%-də orbitopatiyaya rast gəlinərsə də, müasir müayinə üsulları (USM, KT, MRT). QBV-nin bu patologiyası olan bütün xəstələrdə göz yuvası toxumalarında dəyişikliklərin baş verməsini aşkar etməyə imkan verir [140]. Nadir hallarda infiltrativ orbitopatiya hipertireoz əlamətləri olmayan xəstələrdə də inkişaf edir. Bu patologiya “Qreyvsin eutireoid oftalmopatiyası” adlanır.

Siqaret çəkmə və EOP arasında qarşılıqlı sıx əlaqə aşkar olunmuşdur: [141-152]. Siqaret çəkənlərdə EOP, siqaret çəkməyənlərə nisbətən [142, 143, 145] daha ağır gedişə malikdir, həmçinin gün ərzində çəkilmiş siqaretlərin sayı və EOP inkişafı arasında sıx əlaqənin olması nümayiş etdirilmişdir [149]; tireotoksikozun radioaktiv Y131 müalicəsindən sonra siqaret çəkmə EOP progressivləşməsi riskini artırır [153-155]; siqaret çəkmə EOP müalicəsinin nəticələrinə neqativ təsir göstərdiyini sübut edən tədqiqatlar mövcuddur [156,157]. Bəzi retrospektiv tədqiqatlar göstərmişdir ki, siqaret çəkmədən imtina EOP ən yaxşı nəticəsi ilə əlaqəlidir [147,149].

İnfiltrativ dermatopatiya. Son dövrlərdə infiltrativ dermatopatiya Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrin yalnız 5%-də inkişaf edir. O, praktiki olaraq həmişə, adətən ağır formada keçən infiltrativ orbitopatiya ilə birgə baş verir (bənövşəyi, sarı, qəhvəyi rənglər). Hiperkeratoz qoşulduqda rəng dəyişə bilər [158]. Dermatopatiya çox vaxt ayaqların dərisində hiperpigmentləşmiş bərkimiş sahələrin əmələ gəlməsi ilə təzahür edir. Onların lokalizasiyasına çox vaxt ayaqların pretibial nahiyəsində rast gəlinir (pretibial miksədəma). Bəzən pəncələrin arxa tərəfi zədələnir. Daha tez-tez ayrı-ayrı düyünlər və piləklər müşahidə olunur ki, onlar da birləşərək sərhədləri dəqiq ayırd olunan böyük zədələnmə zonalarını təşkil edirlər. Diffuz forması baldırların sianozu, təzyiq

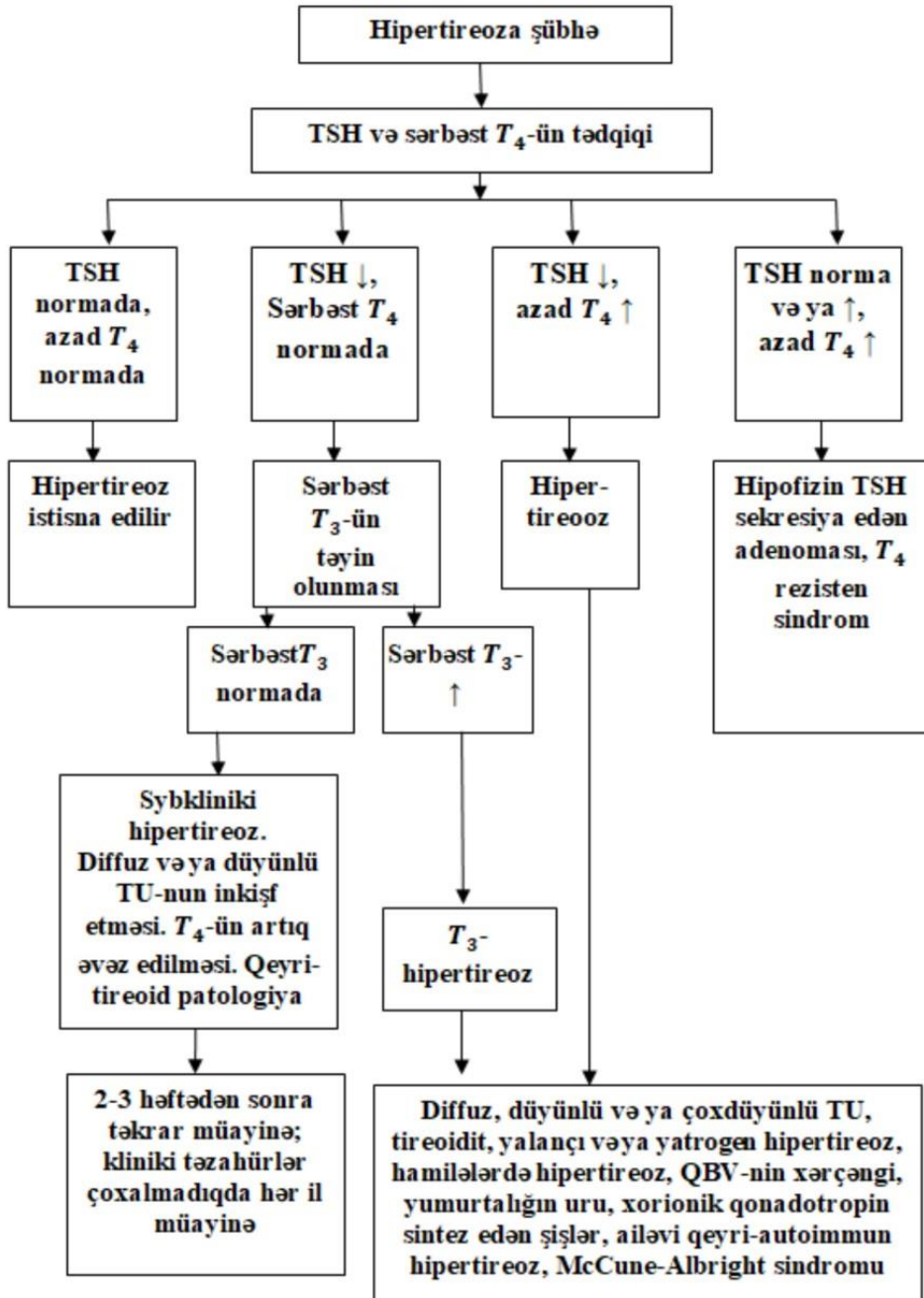
göstərəkən çuxur əmələ gəlməməsi ilə xarakterizə olunur. Nadir halda rast gələn fil xəstəliyi aydın limfostaz və toxumaların düyünlü yenidən qurulması qeyd olunur [159]. Bəzi hallarda dəri təzahürləri ocaqları üzdə, dirsəklərdə, ovucun arxasında yerləşirlər. Nadir hallarda xəstənin vəziyyətində yanma və qaşınma müşayət olunur [160]. Dermatopatiyalı xəstələrdə barmaqlar “təbil çubuqları” şəklini ala bilər. Bu vəziyyət *tireoid osteoartropatiya* adlanır. Müasir zamanda tireotoksikozların erkən diaqnostikası və müalicəsi səbəbindən bu vəziyyətə az hallarda rast gəlinir. Qeyd edək ki, zədələnmə zonalarının ixtiyari travması, cərrahi travmalar da daxil olmaqla, prosesin gedişini çox ağırlaşdırır [93].

Laborator testlər.

Qreyvs xəstəliyinin orta ağır və ya ağır dərəcəsində laborator göstəriciləri adətən patofizioloji dəyişikliklərə uyğun gəlir (sxem 7.3.1).

Qreyvs xəstəliyi zamanı xəstənin qanında TSH-ın səviyyəsi çox vaxt normadan aşağı, tireoid hormonların konsentrasiyası isə yüksək olur. Bu zaman sərbəst T_4 və T_3 -ün səviyyəsinin nisbi artımı bu hormonların qandakı ümumi artımından yüksəkdir. Çox vaxt T_3 -ün səviyyəsi T_4 -ə nəzərən daha çox artır.

Tez-tez qalxanabənzər vəzinin topladığı yodun ümumi səviyyəsi artdığı kimi, onun plazmadan kənar edilmə sürəti də tiroid vəzi tərəfindən tutulması səbəbindəndir. Bu 24 saat ərzində QBV düşən radioaktiv yodun payının artmasına gətirib çıxarır. Xəstənin vəziyyəti ağırlaşdıqda T_4 T_3 transformasiyası pozulur. Nəticədə zərdabda sərbəst T_3 konsentrasiyası normallaşır, halbuki T_4 konsentrasiyası yüksək olaraq, qalır. Belə vəziyyət T_4 -tireotoksikozu adlanır. Əgər T_4 konsentrasiyası norma sərhədində qalırsa, T_3 konsentrasiyası cüzi artırsa, belə vəziyyət T_3 -tireotoksikozu kimi qeyd olunur.



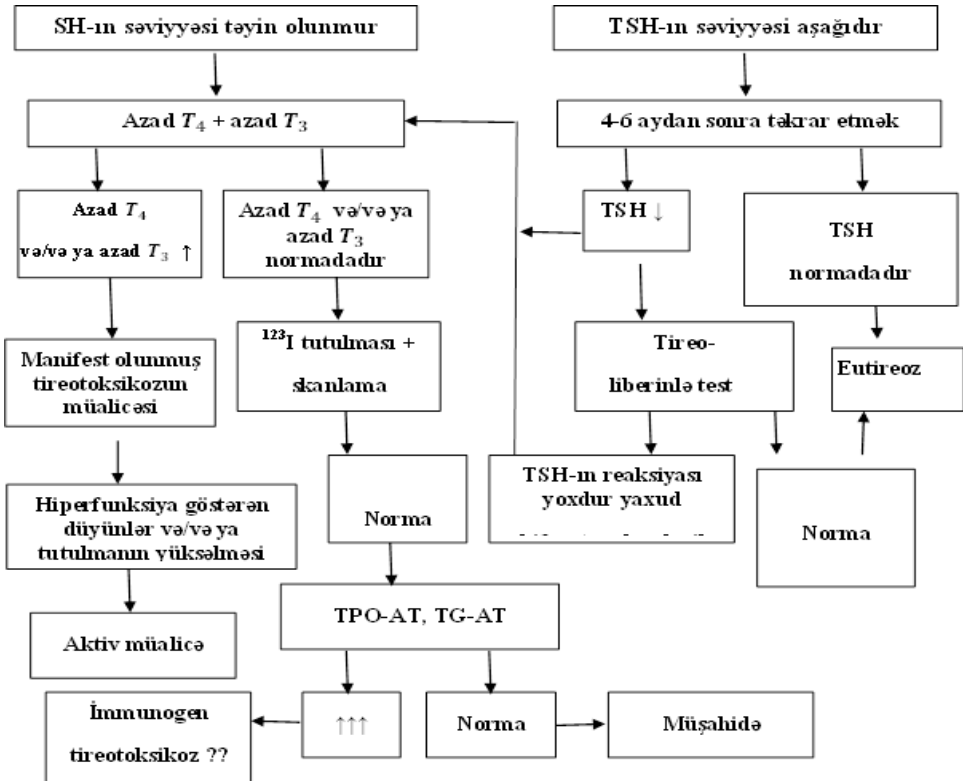
Sxem 7.3.1. Hipertireozun diaqnostikası

Xəstənin qanında TSH səviyyəsinin kəskin düşməsinin bir sıra səbəbləri olduğundan və T_4 -ün qandakı ümumi səviyyəsinin bu hormonun plazma zülalları ilə birləşməsi nəticəsində artması səbəbindən Qreyvs xəstəliyinə şübhə olduqda sərbəst T_4 -ün səviyyəsinin ya da indeksinin təyin olunması mütləqdir.

Qreyvs xəstəliyi zamanı yodun radioaktiv izotoplarının QBV toxumaları tərəfindən tutulmasının diaqnostik əhəmiyyəti qanda TSH və sərbəst T_4 -ün səviyyəsinin təyin olunmasından fərqlənir. Uyğun olaraq, Qreyvs xəstəliyi diaqnozu bu üsulla dəqiqləşdirilə bilməz. Əvəzində, yodun radioaktiv izotopları vasitəsilə hipertireozla əlaqədar olmayan tireotoksikozu istisna etmək olar. Tireotoksikoz fonunda QBV yodun izotoplarını tutması sürətinin kəskin azalması göstərir ki, tireotoksikoz ya ekzogen tiroid hormonları ilə əlaqədardır, və ya bu hormonların qalxanabənzər vəzdən kənar sintezi ilə təyin olunur, ya da tireoidit əmələ gətirmişdir. Hipertireozda radioaktiv yodun QBV toxumaları tərəfindən zəbt olunmasının kəskin zəifləməsi, orqanizmdə yodun artıqlığı ilə əlaqədardır (amiodaronla terapiya nəticəsində və ya yod tərkibli rentgenokontrast birləşmələrin istifadəsi). Belə hallarda QBV hormonlarının sintezi güclənə bilər.

Qreyvs xəstəliyinin yüngül (subkliniki) forması.

Tireotoksikozun yüngül, subkliniki formalarında laborator testlərin əhəmiyyəti xüsusilə yüksəkdir. Xəstəliyin bu formalarında laborator göstəricilərin bir çoxu normadan yalnız bir qədər sapmış olur. Belə ki, TSH-ın qandakı səviyyəsinin 0,1 mBV/l-dən (norma – 0,4-4,2 mBV/l) bir qədər aşağı olması çox vaxt tiroid hormonların orqanizmdə artıq olması simptomatikası ilə tamamlanır. Eyni zamanda, qanda TSH-ın səviyyəsi 0,2-0,4 mBV/l həddində olduqda tireotoksikozun aşkar kliniki əlamətləri iştirak etmirlər (sxem 7.3.2).



Sxem 7.3.2. Subkliniki tireotoksikozlu xəstələrin müayinə edilməsi alqoritmi

Tireotrop hormon reseptorlarına (TSH) qarşı anticisimlərin aşkar edilməsi. TSH-ə qarşı autoanticisimlərin aşkar edilməsi üçün iki tip testlər tətbiq olunur.

Birinci test xəstə zərdabının ya da G immunoqlobulinlərinin işarələnmiş TSH-in onun həll olunmuş resptorları ilə birləşməsinə bloklama bacarığına əsaslanmışdır. Bu test bahalı olmaması və kifayət qədər dəqiqliyi ilə fərqlənir. Bu test Qreyvs xəstəliyinin ağırlaşması ya da əvvəllər xüsusi müalicə almamış xəstələrdə xüsusilə effektivdir. Üsulun həssaslığı 90% təşkil edir. Son zamanlar işarələnmiş TSH əvəzinə TSH-a qarşı monoklonal insan anticisimlərindən istifadə olunur. Bu dəyişiklik üsulun həssaslığı və spesifikliyi daha da artırmağa imkan verir.

Testlərin digər tipi autiantellərin bioloji aktivliyinə əsaslanmışdır. Bunun üçün xəstənin zərdabının ya da G immuqlobulinlərinin insan tireositlərində və ya məməlilərin hüceyrələrində insan rekombinant TSH-ı ekspressiya edən adenilatsiklazanı stimullaşdırması bacarığını analiz edirlər. Bu tip testləmə daha bahalıdır və daha az dəqiqdir. O, Qreyvs xəstəliyi aşkar olan və əvvəllər müalicə almamış 80-90% xəstədə müsbət nəticə verir.

Tireotrop hormon reseptorlarına qarşı autoanticisimlərin təyin olunmasına göstərişlər Xəstənin qanında TSH-ə qarşı autoanticisimlərin səviyyəsi onda xəstəliyin aktivliyini əks etdirir və onların aşkar edilməsi “Qreyvs xəstəliyi” diaqnozunu birbaşa əsaslandırır. Kliniki aşkar hipertireozu olan xəstələrdə anticisimlərin bioloji aktivliyinin təyin olunması tələb olunmur, çünki onlarda bu anticisimlər həmişə aktiv olurlar. Ekzoftalmı, xüsusilə də birtərəfli ekzoftalmı olan xəstələrdə TSH-ə qarşı autoanticisimlərin qandakı səviyyəsinin qiymətləndirilməsi yüksək diaqnostik rol daşıyır. Qreyvs xəstəliyi olan hamilələrdə bu anticisimlərin səviyyəsinin yüksək olması anadan olacaq uşağın tireotoksikozlu olması ehtimalını artırır. Belə vəziyyətdə müayinələrin hamiləliyin daha gec mərhələlərində aparılması tövsiyə olunur.

Bu tədqiqatların aparılmasının daha bir məqsədi antitireoid müalicəsi alan Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrin vəziyyətinin qiymətləndirilməsindən ibarətdir. Əgər bu xəstələrdə anticisimlərin səviyyəsi yüksək olaraq qalırsa, o zaman xəstəliyin residiv ehtimalı daha yüksəkdir [85, 162]. Bəzi xəstələrdə autoantilellərin yüksək səviyyəsində hipertireozun olmaması müşahidə oluna bilər. Belə vəziyyət adətən xəstənin orqanizmində xeyli yod çatışmazlığı ilə əlaqədardır [162].

Differensial diagnostika

Xəstədə Qreyvs xəstəliyinin bütün tipik əlamətləri (tireotoksikoz, QBV-nin böyüməsi, infiltrativ orbitopatiya) olduqda diaqnoz şübhə doğurmur. Bəzi xəstələrdə göstərilən təzahürlərdən hansısa biri üstünlük

təşkil edə bilər ki, belə hallarda Qreyvs xəstəliyi digər xəstəliklərə bənzəyə bilər. Belə hallarda laborator testlərin aparılması vacibdir.

Qalxanabənzər vəzinin müayinəsi zamanı differensial diaqnostika

Qreyvs xəstəliyi zamanı QBV-nin böyüməsinin diffuz xarakteri çox səciyyəvidir. Bu səbəbdən xəstəliyi digərləri ilə səhf salmaq olmur. Yarıməkskin tireoidtdə, xüsusilə onun ağrısız variantında, onun toxumaları gərgin, sistemli iltihablı cavab əlamətləri olur. Burada vəzi toxumalarının radioaktiv yod izotoplarını zəbt etməsi kəskin azalır. Əgər Qreyvs xəstəliyi tireotoksikoz olmadan keçirsə, onda onu Haşimoto autoimmün tireoiditi ya da sadə qeyri-toksiki urla səhv salmaq olar. Haşimoto tireoiditi zamanı QBV-nin toxumaları daha bərk, möhkəm, vəzi isə daha dilimli olur, qanda tireoid antigenlərinə qarşı autoantici-simlərin səviyyəsi yüksək olur. Tireotoksikoz olmadıqda Qreyvs xəstəliyini sadə qeyri-toksiki urdan ayırmaq olmur. Əlbəttə ki, xəstənin qanında TSH-a qarşı anticisimlərin olması və TSH-ın səviyyəsinin aşağı olması Qreyvs xəstəliyini göstərir.

Gözlərin zədələnməsinin differensial diaqnostikası.

Əgər xəstədə infiltrativ orbitopatiya bilateraldirsə və onun ağırlıq dərəcəsi tireotoksikoza uyğun gəlirsə, bu patologiyanın ekzoftalmdan differensiasiyasına ehtiyac qalmır. Xəstədə birtərəfli ekzoftalm olarsa belə oftalmopatiyanın QBV-nin zədələnməsi ilə əlaqəli olmasını istisna etmək olmaz. Bir və ya ikitərəfli ekzoftalmin nadir səbəblərinə göz yuvasında yenitörəmələrin böyüməsi, karotid-kavernoz fistula, karotid sinusun trombozu, göz yuvasının infiltrativ xəstəlikləri və psevdopişlər aiddir. Göz yuvası toxumalarının infiltrasiya əlamətləri olmadan mülayim gedişli ikitərəfli ekzoftalm irsi əlamət ola bilər və ya Kuşinq xəstəliyi, qara ciyər sirrozu, uremiya, yuxarı boş venanın sindromu nəticəsində inkişaf edə bilər.

Oftalmopatiyanı qiymətləndirərkən, əgər bu orbitopatiyanın yeganə əlamətidirsə, Qreyvs xəstəliyi ilə əlaqəlidirsə, şəkərli diabetlə və baş

beyin əsası ilə əlaqədar digər xəstəliklərlə əlaqəsini yadda saxlamaq vacibdir.

Qreyvs xəstəliyi ilə əlaqəli orbitopatiyanın əsas diaqnostikası USM, KT və ya MRT vasitəsilə gözü hərəkət etdirən əzələlərin şişməsinin aşkar edilməsidir, xüsusilə TSH reseptorlarına qarşı anticisimlərin mövcudluğu fonunda və ya qanda TSH səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə azalmasıdır.

Müalicə

Təəssüf ki, Qreyvs xəstəliyinin patogenetik səbəblərini tam aradan qaldırmaq mümkün olmur. Tireotoksikozun və oftalmoloji ağırlaşmaların aradan qaldırılmasına yönəlmiş müalicə strategiyaları mövcuddur [163]. Tireotoksikozun müalicəsinin məqsədi qanda tireoid hormonların səviyyəsinin normallaşdırmaqdır. Buna ya tireoid hormonların sintezini və ya sərbəst olunmasını zəiflədən dərman preparatlarının tətbiq edilməsi ilə, ya da QBV toxumalarının azaldılması hesabına nail olurlar (cədvəl 7.3.4, sxem. 7.3.3).

Cədvəl 7.3.4.

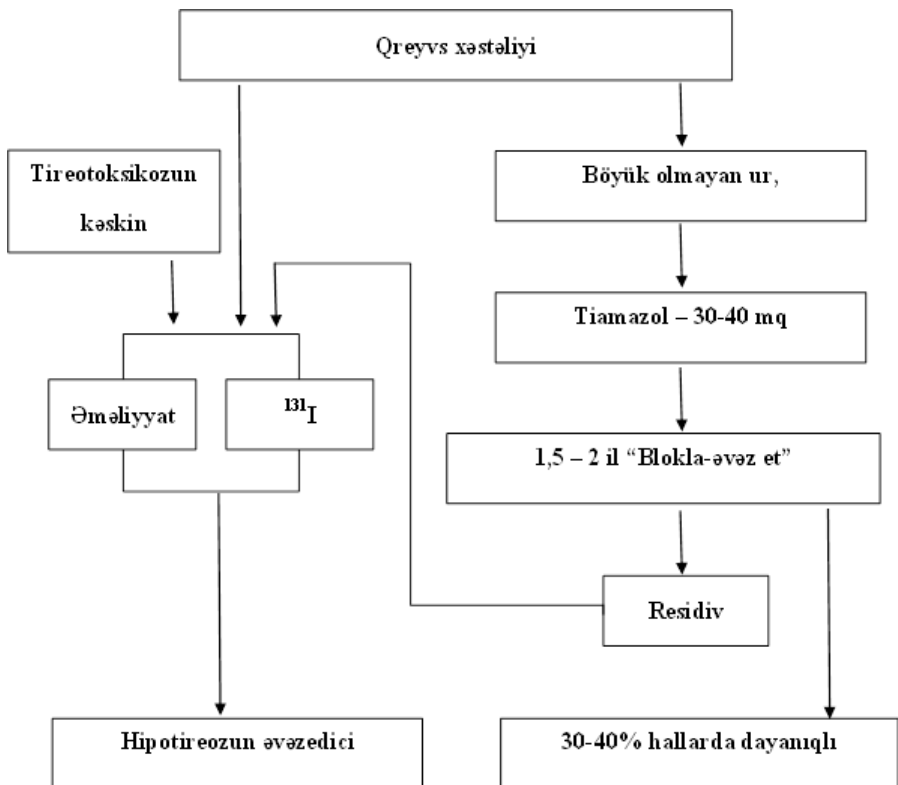
Qreyvs (Bazedov) xəstəliyinin əsas müalicə üsullarının üstünlükləri və çatışmazlıqları

Preparatlar Effektlər	Tireostatiklər	Radioaktiv yodla müalicə (¹³¹I)	Cərrahi müalicə
Birinci dərəcənin müalicəsində effektivlik, %	30-40	80-95	>95
Eutireozun əldə olunması	2-4 həftə	4-8 həftə	Tireostatiklərlə əməliyyat önü hazırlıq aparılmalıdır
Hipotireoz	15 ildən sonra 15%	Dozadan asılı olaraq (birinci il 10-20%, sonrakı hər il əlavə 5%)	100%, planlaşdırılmış nətcə

Kənar effektlər			
Yayılma dərəcəsi, %	5 – kiçik, 1-dən az – ağır	1-dən az	1 – 2
Hamilələrdə	Dozanın titrləmə rejimi, seçim preparatı – propiltiourasil	Əks göstərişdir	II üç aylıqda mümkündür
Böyük ur zamanı	Residivin riski yüksəkdir	Preparatın böyük dozada daxil edil-məsinin zəruriliyi	Tez effekt
Endokrin oftalmo-patiyanın ağırlığına təsiri	Effekt vermir	Ağırlaşma mümkündür, xüsusilə də siqaret istifadəçilərində	Cərrahi müalicə EOP-un gedişinə təsi etmir, lakin tireotoksikozun tez aradan qaldırılması onun gerilməsinə imkan yaradır

Antitireoid preparatlar

Tionamidlər. Tionamidlər – tireotoksikozun müalicəsində əsas sinif preparatlardır. Bura propiltiourasil, metimazol və karbimazol kimi dərman preparatları daxildir [164]. Bu birləşmələr QBV toxumalarına düşdükdə oksidləşmənin və yodid-anionun üzvü birləşmələrin tərkibinə daxil olmasının qarşısını alırlar. Nəticədə, QBV-də yodun lokal defisiti, T_3/T_4 miqdarlar nisbətinin QBV sekretlərində və qanda artması baş verir. Bundan başqa, yüksək dozalarda propiltiourasil (lakin metimazol deyil) 1-ci tip deyodinazanın təsiri altında periferik toxumalarda və QBV toxumalarında T_4 -ün T_3 -ə konversiyasını pozur [165]. Eyni zamanda, məhz propiltiourasilə həssas olan deyodinaza-1 hipertireozlu xəstələrdə T_3 -ün əsas mənbəyi rolunu oynayır [166]. Bu səbəbdən, yüksək dozalarda propiltiourasil ağır tireotoksikozun tez aradan qaldırılması üçün xüsusilə effektivdir [167].



Metimazolun qanda qalma müddəti təqribən 6 saat, propiltiourasilin isə cəmi 1,5 saat təşkil edir. Hər iki preparatın QBV toxumalarında yığılması olduqca seçici xüsusiyyət daşıyır [164]. Metimazolun bir terapeutik dozasının antitireoid effekti bir sutkadan artıq davam edə bilər. Buna görə də, tireotoksikozun yüngül və orta ağırlıq dərəcələrində metimazolun gündə bir dəfə qəbul edilməsi kifayət edir. Yodun qalxanabənzər vəzinin toxumalarında orqanifikasiyası bloklanma prosesinin dərəcəsi xəstənin qanında propiltiourasilin konsentrasiyası ilə korrelyasiya edir. Hamiləlik zamanı hipertireozun müalicəsində hər iki preparatdan müvəffəqiyyətlə istifadə olunur (onlar plasentaya asanlıqla nüfuz edir və dölün tiroid hormonlarının sintezinin ləngiməsini əmələ gətirirlər).

Tionamidlərin immunsupressiv təsiri. QBV-nin autoimmun zədələnməsi olan xəstələrdə tionamid sinfi preparatları immun cavabların aktivliyinə birbaşa təsir göstərə bilirlər [66]. Bu maddələrin immunsupressiv təsiri adətən QBV toxumaları ilə məhdudlaşır. İmmun reaksiyaların qismən azalması onunla əlaqədardır ki, tireositlərin aktivliyini azaldan tionamidlər tireoid antigenlərin ekpressiyasını və sitokin və prostaqlandinlərin sərbəst olmasını zəiflədir. Bundan başqa, tionamidlər T-hüceyrələr, B-hüceyrələr və xüsusilə də antigen hüceyrələrlə oksigen radikallarının sintezini inhibisiya edirlər. Nəticə olaraq – vəzi toxumasının ifadə olunmuş limfositar infiltrasiyası azalır [169, 170].

Tionamidlərin tətbiqi. Metimazol və propiltiourasilin qandakı müddəti müxtəlif olduğundan, metimazol gündə 1 dəfə, propiltiourasil isə gündə 3 dəfə təyin olunur. Lakin ağır tireotoksikoz zamanı metimazolun gündə iki dozada (hər biri 10-15 mq) qəbul edilməsi təyin oluna bilər. Onun ekvivalent miqdarda karbimazolla əvəz olunması mümkün ola bilər. Müalicə xəstənin qanında tireoid hormonların konsentrasiyasının normallaşmasına qədər davam edir. Propiltiourasilin ekvivalent dozası hər 8 saatda 150-200 mq təşkil edir. Bu dozalarda xəstələrin əksəriyyətində zəruri effekt əşkara çıxır. Çox ağır tireotoksikozlu və həddindən artıq hipertrofiyaya uğramış QBV olan xəstələr üçün böyük dozalar tələb olunur. Propiltiourasilin daha böyük dozaları tələb olunduqda xəstə onu hər 4-6 saatdan bir qəbul etməlidir.

Antitireoid preparatlarla müalicənin terapevtik effekti latent dövr keçdikdən sonra istənilən halda inkişaf edir. Bu onunla əlaqədardır ki, bu agentlər hazır hormonların qana keçməsinə deyil, onların sintezinin qarşısını alırlar. Buna görə də hormonların qana keçməsinin zəifləməsi və onların plazmadakı konsentrasiyasının azalması yalnız QBV toxumalarında bu hormonların mövcud ehtiyatlarının tükənməsindən sonra baş verir. Deyodinaza-1 propiltiourasilin əhəmiyyətli dərəcədə bloklanması yalnız gündə 600 mq – dan çox dozada baş verir. Lakin ağır

hipertireozun qarşısının təcili alınmasında propiltiourasil daha seçilmiş preparatdır [166, 168].

Tionamidlərin yüksək dozalarda təyin olunması terapevtik effekti artırsa da, bunu yalnız xüsusi ehtiyac olduqda etmək lazımdır. Ümumiyyətlə, artıq müalicənin ilk 2 həftəsi ərzində xəstədə müsbət dəyişikliklər qeydə alınır (əsəbiliyin azalması, fiziki gücün və dözümlülüyün artması, bədən çəkisinin artması, ürəkdöyünmə tutmalarının itməsi). Metabolik statusun tam normallaşması üçün 6 həftə müalicə tələb olunur. Bu müddət ərzində tionamidlərin dozası azaldıla da bilər.

Aparılan antitireoid müalicə nəticəsində xəstələrin təqribən yarısında QBV-nin ölçüləri kiçilir. Qalan hallarda ur qalır, bəzən isə vəzi böyüməkdə davam edir. Bu da müalicənin adekvat olmadığını, dozaların artırılmasının tələb edildiyini göstərir. Ola bilsin ki, təyin olunmuş doza kifayət deyil və artırılmanı tələb etmişdir. Ola bilər ki, dozalar əksinə çox yüksək olmuşdur və nəticədə hipotireoz inkişaf etmişdir (TSH artan səviyyəsinin ona təsirin nəticəsi kimi). Bu məqsədlə xəstənin qanında T_3 və T_4 -ün səviyyəsi təyin edilməlidir, uzunmüddətli tionamidlərlə terapiyada – TSH konsentrasiyaları. Yüngül tireotoksikoz bəzən xəstənin qanında T_4 konsentrasiyasının normal fonunda da saxlanılmağa davam edə bilər. Bu, qalxanabənzər vəzinin toxumalarında yerli funksional yod çatışmazlığı ilə bu hormonun sintezinin T_3 konsentrasiyasının artması ilə əlaqədardır [170]. Qreyvs xəstəliyində T_3 və T_4 səviyyələrinin tireoglobulində nisbəti normadan yüksək olur, bu xəstənin normal metabolik statusa qayıdışı ilə izah olunur. Buna baxmayaraq qanda T_4 konsentrasiyası normadan aşağıdır. Antitireoid müalicə alan xəstələrin qanında TSH səviyyəsinin azalması, bir neçə aylar ərzində saxlanılır və bu hipofizin hüceyrələrində T_4 və T_3 güclənmiş konversiyalarının nəticəsi ola bilər. Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə QBV davam edən böyüməsi antitireoid terapiya fonunda vəzidə neoplazmanın əlaməti ola bilər, bu isə xüsusi müayinə tələb edir.

Əgər xəstə uzun müddət yüksək dozalarda antitireoid preparatlar qəbul edirsə onda hipotireoz inkişaf edir. Bu, QBV-nin böyüməsi, çəkinin sürətlə artması, yorğunluq hissinin olması və hipotireozun kliniki simptomları ilə təzahür edir. Hipotireozun inkişafının qarşısını almaq üçün (bəzən orbitopatiyanı ağırlaşdırır), bəzi həkimlər əvvəlcədən xəstələrə terapiyanın tərkibində “blokla və əvəzlə” ekzogen tireoid hormonları tətbiq olunur.

“Blokla-əvəzlə” terapeutik sxemi. Tam antitireoid terapiyasını, həm də ekzogen T_4 yeridilməsini təyin etməyə təhrik edən 2 səbəb vardır. Birincisi, bəzi xəstələrdə eutireoid statusu yalnız tionamidlər vasitəsilə saxlamaq mümkün olmur. Belə hallarda “blokla-əvəzlə” terapiyası olduqca rahatdır. İkincisi, tionamidlərin immunsupressiv təsiri QBV-nin autoimmun zədələnməsini dayandırmaq üçün əhəmiyyətli yətlidir (sxemin mahiyyəti 6-cı fəsilə təqdim olunmuşdur, şəkil 6.7.1.)

Bəzi tədqiqatlar Qreyvs xəstəliyinin “blokla-əvəzlə” rejimi üzrə aparılan müalicələrində resdivlərin daha az sayda baş verdiyini [171], digərləri isə müalicə strategiyaları arasında heç bir fərqin olmadığını göstərirlər [172]. Ola bilsin ki, nəticələr arasındakı uyğunsuzluq tədqiqat qruplarındakı xəstələrin yodla təchiz olunması dərəcəsiindən asılıdır.

Antitireoid preparatların ləğv edilməsinə reaksiyanın öncədən söylənməsi. Qreyvs xəstəliyinin müalicəsində antitireoid preparatlarla müalicə kursunun müddətinin müəyyən edilməsi əsas məsələlərdən biridir. Antitireoid terapiyanı dayandırdıqdan sonra remissiya yalnız o zaman dayanıqlı ola bilər ki, QBV toxumalarındakı patoloji proses ya tamamilə dayansın ya da oldıqca çox zəifləmiş olsun. Bu cür nəticə antitireoid kursun uzun müddətli olmasından asılıdır. Qreyvs xəstəliyinin müalicəsində məhz bu rejim durduğundan, antitireoid preparatların qəbulu adətən 6-12 aydan az olmayaraq davam edir. Xatırlanmalıdır ki, antitireoid vasitələrin tətbiqi fonunun saxlanması TSH reseptorlarına qarşı autoanticisimlərin yüksək səviyyəsi xəstənin qan zərdabında preparatların ləğv edilməsindən sonra xəstəliyin residivinin

yüksək ehtimalını göstərir. Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə antitireoid preparatların dayandırılması müddətini təyin edərkən hər şeydən əvvəl qanda TSH-a qarşı anticisimlərin səviyyəsinə əsaslanmaq lazımdır [173]. Anticisimlər olmadıqda xəstəliyin uzun müddətli remissiyasının şansı böyükdür [174,175].

Antitireoid terapiyanı dayandırdıqdan sonra xəstədə aşağıdakı dəyişikliklər baş verdikdə residivin baş verməsi ehtimalı azalır:

- TSH-ı aktivləşdirən anticisimlər bloklayıcılarla əvəz olunur (çox nadir hallarda rast gəlinir);
- Qreyvs xəstəliyini müşayiət edən autoimmun tireoidit inkişaf edir;
- yod çatışmazlığı inkişaf edir (o özü də Qreyvs xəstəliyi zamanı remissiyaya səbəb ola bilər).

Baxılan patologiyada antitireoid terapiyanı dayandırdıqdan sonra xəstələrdə uzun sürən remissiyanın ehtimalını artıran hallar aşağıdakılardır:

- xəstədə əvvəldən də T_3 -tireotoksikoz var idi;
- QBV-nin böyüməsi zəif ifadə olunmuşdur (2 dəfədən də az);
- antitireoid terapiya aparıldığı zaman QBV-nin ölçüləri kiçilmişdir;
- antitireoid terapiya xəstənin qanında TSH-ın səviyyəsini normallaşdırmışdır;
- antitireoid terapiya nəticəsində xəstənin qanında tireoqlobulinin səviyyəsi normallaşmışdır;
- xəstənin pəhrizində yodun səviyyəsi azdır.

Beləliklə, Qreyvs xəstəliyi zamanı antitireoid terapiyanın müddəti 6-18 aydan az olmayaraq davam etməlidir. Antitireoid preparatların dayandırılması mümkündür, əgər xəstənin qanında TSH-ə qarşı autoanticisimlərin səviyyəsi xeyli azalmış və TSH-ın səviyyəsi normaya qədər artmış olarsa. Residivlərin təqribən 75%-i antitireoid terapiyanı dayandırdıqdan sonrakı ilk 3 ay ərzində baş verir. Qalanları isə sonrakı 6 ay

ərzində baş verirlər. 7.3.5 sayılı cədvəldə residiv riskinin qiymətləndirilməsi kriteriyaları göstərilmişdir. Başlanğıc residivin ilk əlaməti xəstənin qanında TSH-in konsentrasiyasının azalmasına, hətta T_4 normal konsentrasiyasında belə, xidmət edir.

Cədvəl 7.3.5.

Qreyvs xəstəliyində residiv riskinin proqnozu

Kriteriyalar	Ballar
Yaş ≥40 <40	0 1
Sərbəst T_4 , pmol/l <40 ≥40	0 1
AT rTSH <6 6-19.9 ≥20	0 1 2
QBV böyümə dərəcəsi 0-I II-III	0 2

Balları toplamaqla riskin faizini tapmaq olar:

Ballar 0-1 – 16% (residiv riski)

Ballar 2-3 – 44% (residiv riski)

Ballar 4-6 – 68% (residiv riski).

Uzun sürən remissiya. Son 30 ildə Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə antitireoid terapiyanı dayandırdıqdan sonra uzun sürən remissiyaların sayı tədricən azalır [176]. Bu sutkalıq yod qəbulunun artması ilə əlaqədardır. Lakin yod qəbulunun eyni səviyyədə qaldığı və ya hətta azaldığı ərazilərdə də uzunmüddətli remissiyanın sayında azalma müşahidə olunur. Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə antitireoid terapiyanı dayandırdıqdan sonra xəstələrin təqribən 1/3-də uzun sürən remissiya müşahidə olunur. Bu fakt tireotoksikozun müalicəsinin başlanğıc

mərhələsində antitireoid preparatlardan istifadə olunmasının vacibliyini bir daha vurğulayır.

Antitireoid preparatların kənar effektləri

Tionamidlər sinfindən olan antitireoid preparatlar qəbul edən xəstələr arasında kənar reaksiyalara nisbətən az hallarda rast gəlinir. Lakin bir sıra hallarda kənar effektləri diqqətsiz buraxmaq olmur (cədvəl 7.3.6). Kliniki az əhəmiyyətli kənar reaksiyalara dəri reaksiyalarını, artralgiyaları, mədə-bağırsaq traktı funksiyalarının pozulmasını, dad bilmənin pozulmasını və nadir hallarda sialoadeniti aid edirlər. Ağır kənar effektlərdən çox vaxt aqranulositoz göstərilir. Antitireoid terapiyanın ağırlaşmaları 1%-dən az xəstələrdə müalicənin ilk bir neçə həftəsi ya da ayları ərzində inkişaf edir. O, boğazdakı ağrılar (angina) və qızdırma ilə başlayır [164]. Xəstəyə tionamidlər təyin etdikdə onu bu reaksiyalar barəsində məlumatlandırmaq lazımdır və əgər bu hal inkişaf edirsə o zaman preparatların qəbulu dayandırılmalı, həkimə müraciət olunmalıdır. Xəstənin vaxtında xəbərdarlığı daha effektivdir. Bəzən 1-2 gün ərzində fəvqəladə tez olaraq aqranulositoz inkişaf edir.

Belə ki, hipertireoz çox zaman limfopeniya ilə müşayiət olunur, antitireoid terapiyanın başlanğıcında xəstədə, leykositar formul daxil olmaqla, mütləq tam hematoloji qan analizini icra etmək, həm də bilirubin və transaminazalar daxil olmaqla, qaraciyər profilini təyin etmək lazımdır [177, 178].

Müalicə zamanı həmçinin belə analizlər zəruridir. Əgər neytrofil-lərin səviyyəsi 1500/mkl-dən aşağı olarsa, antitireoid preparatların qəbulu dayandırılmalıdır. Aqranulositoz əlamətləri yarandıqda antitireoid preparatların qəbulu təcili olaraq dayandırılmalı və antibiotiklərlə müalicəyə başlanılmalıdır. Xəstənin qanında qranulositlərin səviyyəsinin bərpaasını tezləşdirmək üçün rekombinant qranulositar stimüləedici faktorla müalicə təyin etmək olar. Propiltiourasil və ya metimazol qəbulu aqranulositoza səbəb olan xəstələrdə limfositlər in vitro şəraitində bu preparatların təsiri altında blasttransformasiya reaksiyasına uğrayırlar.

Bu səbəbdən, aqranulositoz keçirmiş xəstələrin tionamid qəbul etməsi əks göstərişdir. Antitireoid terapiya zamanı çox vaxt qranulositopeniya aqranulositozun inkişafının sələfi rolunu oynayır. Lakin bir sıra hallarda o özlüyündə tireotoksikozun nəticəsi də ola bilər. Ona görə də, xəstədə antitireoid terapiyaya başladıqdan sonrakı ilk həftələrdə baş verən qranulositopeniyanı izah etmək çətin olur. Qərar vermək üçün xəstənin qanında leykositlərin səviyyəsi mütəmadi olaraq öyrənilməlidir. Əgər bu göstərici daim azalarsa, tionamidlərin qəbulu dayandırılmalıdır, yox əgər leykositlərin səviyyəsi tədricən artırsa ya da zəif dəyişirsə antitireoid terapiyanı davam etdirmək olar.

Cədvəl 7.3.6.

Yaşlı xəstələrdə antitireoid preparatlara daha çox rast gəlinən kənar reaksiyaların inkişaf etməsi tezliyi [164].

Kənar reaksiya	Aşkarlanma tezliyi	Şərh
Poliartrit	1-2%	-
Neytrofillərin sitoplazmatik antigenlərinə qarşı autoanticişimlərin əmələ gəlməsi	Çox az	Çox vaxt propiltiourasillə müalicə zamanı rast gəlinir
Aqranulositoz	0,1 – 0,5%	Ola bilsin ki, propiltiourasillə müalicə zamanı daha çox rast gəlinir
Hepatit	0,1 – 0,2%	Yalnız propiltiourasillə müalicə zamanı rast gəlinir
Xolestaz	Çox az	Yalnız metimazolla müalicə zamanı rast gəlinir

Bəzən antitireoid preparatlarla müalicə mialgiyalarla, nevrirlərlə, hepatitlə (yalnız propiltiourasil terapiyasında rast gəlinir) və xolestazla (yalnız metimazol terapiyasında rast gəlinir) ağırlaşa bilər. Nadir hal-

larda qaraciyərin nekrozu inkişaf edə bilər (vaxtında aşkarlanmadıqda orqan transplantasiyasına ehtiyacla sonlanır). Tionamidlərə qarşı digər kənar reaksiyalar kimi trombositopeniya, limfadenopatiyanı, ağız suyu vəzilərinin hipertrofiyasını, şişkinlikləri, vaskuliti [154] və toksiki psixozları göstərmək olar. Bu reaksiyaların baş vermə reaksiyaları aydın olmasa da, onlardan çoxu müalicə fonunda aradan qalxırlar. Antitireoid terapiyaya başlamazdan əvvəl qanın hematoloji göstəricilərinin öyrənilməsi və qaraciyərin funksiyasını müəyyənləşdirən testlərin aparılması vacibdir. Bu məlumatlar tionamidlərə olan kənar reaksiyaların vaxtında aşkar olunması üçün çox faydalıdır. Ağır kənar reaksiyaların baş verməsinə az da olsa şübhə yaranarsa, dərman terapiyası dayandırılmalı və Qreyvs xəstəliyinin müalicəsi üçün cərrahi üsullar ya da ^{131}I terapiyasından istifadə olunmalıdır [53].

Yodu tutan inhibitorlar. Tiosinatlar və perxloratlar yodun QBV tərəfindən tutulmasının qarşısını alırlar. Təəssüf ki, bu preparatların dərman preparatları kimi təhlükəli kənar reaksiyalar şəklində çoxsaylı çatışmazlıqları mövcuddur. Bu səbəbdən onlardan olduqca nadir hallarda istifadə edirlər.

Yod və yodtərkibli preparatlar. Qreyvs xəstəliyi zamanı yoddan həm ayrılıqda, həm də rentgenkontrast birləşmələrin tərkibində istifadə olunur. Müasir zamanda xəstələr yalnız yod preparatları ilə nadir hallarda müalicə olunurlar. Yodun terapevtik təsir mexanizmi tionamidlərdən fərqlənir. Məlumdur ki, böyük miqdarda yod QBV toxumalarındakı üzvi birləşmələrin yodlaşması prosesini tamamilə dayandırır (Volf-Çaykov fenomeni). Lakin onun bu xüsusiyyəti böyük terapevtik effektə malik deyildir. Tireotoksikoz zamanı yodun müalicəvi təsirinin əsas səbəbi bu mikroelementin artıq olması zamanı QBV toxumalarından tireoid hormonların qana keçməsi prosesini dayandırmasıdır. Yod preparatlarının yeridilməsi QBV toxumalarındakı üzvi birləşmələrin tərkibində bu mikroelementin ehtiyatlarını artırır. Buna baxmayaraq, bu preparatların terapevtik effekti istənilən digər tireoid hormonların

sintezini azaldan preparatlardan daha tez baş verir. Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə ekzogen yod T_4 -ün QBV-dən qana çıxması sürətini çox tez zəiflədir. Yod daxil edilmədikdə bu effekt tezliklə aradan qalxır. Ekzogen yodun terapevtik təsiri mexanizminin bu xüsusiyyətlərinin həm öz üstünlükləri, həm də çatışmazlıqları mövcuddur. QBV-də yod ehtiyatlarının yığılması tionamidlərin müalicəvi effektini bir qədər gecikdirə bilər. Bundan başqa, QBV toxumalarının yodla həddən artıq doyması bu maddənin radioaktiv izotoplarının onun tərəfindən tutulması sürətini azaldır. Bu da lazım gəldikdə QBV toxumalarının parçalanmasında bu izotoplardan istifadə edilməsini mümkünsüzləşdirir. Yod qəbulu dayandırıldıqda tireoid hormonların sekresiyası həm çox tez bərpa olunur, həm də əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlir ki, bu da tireotoksikozun kəskinləşməsinə gətirə bilər.

Bəzən yodun terapevtik effekti natamam ya da zəif ifadə olunmuş olur. Bir sıra hallarda vaxt keçdikcə yodun terapevtik aktivliyi azalır (bu fenomen “yod sürüşməsi” adlanır, bunu Volf – Çaykov fenomenindən çıxış vəziyyətilə qarışdırmaq olmaz) [180]. Yod preparatlarının tətbiqi zamanı, onların tireoid hormonların sekresiyasını sürətlə azaltması tireotoksikozun təcili aradan qaldırılması zəruriyyəti olduqda bu preparatları tionamidlərdən daha effektiv edir. Yod və onun preparatları xəstənin planlı cərrahi əməliyyata hazırlığı zamanı, tireotoksiki kriz zamanı, miokardın ağır tireotoksiki zədələnməsində və təcili cərrahi vəziyyətlərdə tətbiq olunur.

Göstərilən hallarda tireotoksikoz adətən çox ağır olur, ona görə də yod preparatları tionamidlərlə birgə tətbiq edilir. Tireotoksikozu bloklaşdırmaq üçün yodun dozası 6 mq/sut. təşkil edir. Doymuş kalium yodid məhlulunun 1/8 damcısında ya da Lüqol məhlulunun 1 damcısında 6 mq yod vardır. Praktikada, həkimlər bu məhlullardan sutkada 15-30 damcı qəbul edilməsini göstərir. Bu strategiya ümumilikdə kənar reaksiyaların inkişaf etməsinin yüksək riski ilə müşayiət olunur (“Yod

miksedemasına” qədər). Gün ərzində 2-3 damcıdan çox olmayaraq doymuş kalium yodid məhlulundan 2 dəfə təyin etmək tövsiyyə olunur.

Preparatları per os qəbul edə bilməyən xəstələrə onları mədə zondu vasitəsilə də yeritmək olar. Elə bu şəkildə yod preparatlarını daxil etmək olar. Yod ağızın selikli qişasından kifayət qədər yaxşı sorulur. Əgər mədə zondunun quraşdırılması əks göstərişdirsə, tionamidləri tətbiq etmək mümkün deyil, çünki onların parenteral təyin etmək üçün dərman formaları mövcud deyil. Buna görə xüsusi ağır kliniki situasiyalarda yodun tətbiqinin çatmamazlıqlarını unutmaq lazım gəlir və tireotoksikozu aradan qaldırmaq üçün yalnız onun preparatlarından istifadə olunur. Stabil yod preparatları ^{131}I tireotoksikozun ağırlığını götürmək üçün tireositlərin bir hissəsinin məhv olması hesabına çox effektivdir.

Yod preparatlarının tətbiqi zamanı kənar reaksiyalar. Yod preparatları ilə müalicə zamanı kənar reaksiyalara nadir hallarda rast gəlinir və onlar ciddi xarakter daşmır. Bunlara dəri səpgisini, qızdırmanı, sialadeniti, konyunktivləri, rinitləri, vaskulitləri və leykozabənzər eozinofil qranulositozu aid etmək olar. Siladenitlər adətən dozanın azaldılmasının köməyi ilə asanlıqla aradan qalxır və ağız suyu ifrazını gücləndirən, limon təyin olunur. Kənar reaksiyaların digər tipləri inkişaf etdikdə yod preparatlarının qəbulunu dayandırmaq lazımdır.

Digər antitireoid agentlər

Xolesistoqrafiya üçün birləşmələr. Təqribən 1 q/sut. dozasında bir çox yodtərkibli rentgenkontrast maddələr, məsələn ipodat ya da ipanoat, hipertireozlu xəstələrin qanında T_4 və T_3 -ün səviyyəsinin xeyli dərəcədə aşağı salırlar [181]. Terapevtik effekt iki mexanizmlə müəyyən olunur:

- tireoid hormonların QBV-dən yodun rentgenkontrast agentlərindən azad olunmuş qan axarlarına keçməsinin qarşısını almaqla;
- bu agentlərin özləri ilə periferik toxumalarda T_4 -ün T_3 -ə transformasiyasını zəiflətməklə.

Mexanizmlərin bu kombinasiyası ağır xəstələrdə xüsusilə effektivdir. Preparatların ləğv edilməsi kimi ekzogen yodun qəbul olunmasının ləğvi də hipertireozun kəskinləşməsinə gətirə bilər.

Litium duzları. Litium karbonat tireoid hormonların QBV-dən çıxmasını olduqca effektiv bloklayır. Bu zaman yoddan fərqli olaraq, litium vəzi toxumaları tərəfindən radioaktiv yod izotoplarının tutulması sürətinə təsir göstərmir. Xəstədə yod və tionamidə kənar reaksiyalar inkişaf etdikdə, tireotoksikozun müvəqqəti aradan qaldırılması məqsədilə hər 8 saatdan bir 300-450 mq dozada litiumdan istifadə etmək olar. Təəssüf olsun ki, litiumdan istifadə olunması yalnız qısamüddətli xarakter daşıya bilər, çünki vaxt keçdikcə onun effekti tədricən itir. Terapiyada məqsəd qanda litiumun konsentrasiyasının 1 mEqv/l səviyyəsində saxlanması sayılır [182]. Bundan başqa, yodun radioaktiv preparatları ilə hipertireozun müalicəsində litium duzlarından əlavə terapevtik vasitə kimi istifadə olunur. Belə ki, litium radioaktiv yodun QBV toxumalarından çıxma sürətini azaldır və bununla da şüalanmanın tireositlərə təsir müddətini uzatmış olur.

Deksametazon. Hipertireoz zamanı deksametazonun terapevtik təsiri (8 mq/sut.) üç effektlə şərtlənir:

- tireoid hormonların QBV-dən qan axarına keçməsinə bloklaşdırmaqla;
- T_4 -ün T_3 -ə çevrilməsini zəiflətməklə;
- immunosupressiya ilə.

Deksametazonun təsiri altında periferik toxumlarda T_4 -ün T_3 -ə çevrilməsinin zəifləməsi propiltiourasilin bu təsirinə əlavə xarakteri daşıyır. Kəskinləşmiş ağır tireotoksikozlu xəstələrdə propiltiourasilin yod preparatları və deksametazolla kombinə olunmuş terapiyası xüsusilə effektiv olur. O, 24-48 saat ərzində xəstənin qanında tireoid hormonların səviyyəsinin normallaşmasına nail olmağa imkan verir [161].

β -Adrenoblokatorları. Katexolaminlərin onların reseptorları ilə qarşılıqlı təsirini bloklayan birləşmələr tireotoksikozun kliniki şəklinin

ifadə olunmasını azaldırlar. Onlardan çox vaxt tireotoksikozun kompleks terapiyası zamanı əlavə terapevtik vasitə kimi istifadə edirlər. Əzələ titrəməsi, ürək çarpınması tutmaları, həddən artıq tərləmə, retraksiya və taxikardiya kimi simptomlar tireotoksikoz zamanı erkən əmələ gəlirlər və β -adrenoblokatorları vasitəsilə aradan qaldırılırlar [26]. Bundan başqa, propranolol (digər β -adrenoblokatorları yox) periferik toxumalarda T_4 -ün T_3 -ə çevrilməsini bir qədər azalda bilər və onun bu effekti β -adrenoreseptorlarının bloklanması ilə əlaqədar deyildir.

β -adrenoblokatorları ilə müalicə, tionamid qəbulundan ya da yodun radioaktiv izotopları ilə müalicə aparılmasına başlandığı andan bu təsirlərin terapevtik effektivinin tam inkişaf etdiyi müddətə qədərki dövrdə aparılması xüsusilə effektiv olur. Eyni zamanda yüngül və orta ağırlıq dərəcəli tireotoksikozda β -adrenoblokatorların tətbiqi az faydalıdır. Lakin tireotoksikoz kriz və ya ona yaxın vəziyyətdə onlardan istifadə olunmasının vacibliyi sübut olunmuşdur. Adrenergik reseptorların antaqonistləri o hallarda da, ürək çatmamazlığının səbəbi taxikardiya olduqda da çox effektivdir. Belə ki, β -adrenoblokatorlar ürək vurğularını azalda bilər, bu zaman toxumaların oksigenə tələbatı dəyişmir, bəzi orqanların funksiyasına, xüsusilə qaraciyərə mənfi təsir göstərə bilər. Tireotoksikozda qaraciyərin arteriya və venalarının qanında oksigenin parsial təzyiq fərqi normadan yüksək olur [35]. Tireoid hormonlar həm düz, həm də dolayı simpatik innervasiyaya malik olaraq, kardiomyositlərə təsir edir.

Tireotoksikoz zamanı β -adrenoblokatorlarından daha tez-tez propranolol qəbul olunur. Bu preparat praktiki olaraq kənar reaksiyalara səbəb olmur və qanda nisbətən az müddətə qalır (bu da onun effektlərini nəzarətdə saxlamağa imkan verir). Propranolol peroral olaraq, 20-60 mq dozada, hər 6-8 saatdan bir qəbul edilir. Amma venadaxili köçürülmə üçün daha qısa təsir vaxtlı preparatlardan istifadə etmək rahatdır. Propranolol bronxospazma səbəb olduğundan, onun bronxial astması və ağ ciyərlərin obstruktiv xəstəlikləri olan xəstələrdə tətbiqi əks gös-

tərişdir. Kardiomyositlərin yığılmasını ləngitməsinə görə, həmçinin onu atriiventrikulyar blokada və durgunluq ürək çatmamazlığı olan şəxslərə təyin etmək olmaz. β -adrenoblokatorlarla uzunmüddətli müalicə tələb olunduqda propranololun uzun sürən təsirli analoqlarından – atenolol və ya metoprololdan istifadə edirlər. Qanda qalma müddəti onları sutkada 1 dəfə qəbul etməyə imkan verir.

Cərrahi müdaxilə

Hər iki müalicə - cərrahi müdaxilə və yodun radioaktiv izotoplarının tətbiqi QBV-dən aktiv vəzi toxumasının bərpa olunmaz dərəcədə aradan qaldırılmasına və təsirdən sonra tireotoksikozun qurtarmasına yönəlmişdir. Saxlanılan QBV-nin aktivliyinin azaldılmasına yönəlmiş antitireoid terapiya və hipertireozun müalicəsinin üsulları ideologiyasına görə fərqlidirlər. Xəstələrdə antitireoid terapiyanı məhdud olmayan müddətə aparmaq mümkün olmadığından, onlarda çox vaxt hipertireozun residivləri inkişaf edir. Müalicədən sonra residivlərə çox nadir hallarda rast gəlinir. Lakin, antitireoid terapiyadan sonra hipotireoz daha az hallarda baş verir.

Qreyvs xəstəliyinin müalicəsi kimi cərrahi müdaxilə üsulu seçildikdə, adətən ikitərəfli subtotal tireoidektomiya aparılır. QBV-nin təxminən 2 qr (0,5%) vəzi toxuması saxlanılır (hipoparatireozun ya da qayıdan qırtlaq sinirinin zədələnməsinin qarşısının alınması məqsədilə). Cərrahi müdaxilə texnikası inkişaf etdikcə daha tez-tez total tireoidektomiyalar yerinə yetirilməyə başlandı. Çünki adi, subtotal əməliyyat zamanı təqribən 2% (uşaqlarda isə daha çox) halda xəstəliyin residivi inkişaf edir [183]. Total tireoidektomiya residiv imkanını tamamilə istisna edir və ağırlaşmaların tezliyi subtotal əməliyyatdan artıq olmur [184,185].

Ağırlaşmaların riskini minimuma endirmək üçün (hipoparatireoz, qırtlaq sinirinin iflici, yara infeksiyası) cərrahi müdaxilə tireoidektomiyasının texnikasına yiyələnmiş ixtisaslı cərrah tərəfindən yerinə yetirilməlidir [186].

Cərrahi müdaxilədən sonrakı ağırlaşmalar

Tireoidektomiya zamanı risk əsasən cərrahi briqadanın ixtisaslaşmasından asılı olduğu üçün ağırlaşmalara aid rəqəmləri göstərmək mümkün deyil. Əməliyyatdan sonra asfiksiyaya və xəstənin ölümünə səbəb ola biləcək ən pis ağırlaşma əməliyyat sahəsindəki qanaxmadır. Ona görə də təcili axıb çıxmış qanın təmizlənməsi və qanaxma ocağına liqatura qoyulması aparılmalıdır. Hətta subtotal tireoidektomiya zamanı belə qayıdan qırtlaq sinirinin zədələnməsi hallarına da tez-tez rast gəlinir. Əgər belə travma birtərəfli xarakter daşıyarsa, o tədricən bir neçə həftə ərzində keçən səsin batmasına gətirir. Bəzən səsin batması həmişəlik qala bilər.

Hipoparatireoz həm müvəqqəti, həm də daimi ola bilər. Müvəqqəti hipoparatireozla qalxanabənzər ətraf vəzilərin toxuma hissələrinin ehtiyatsız götürülməsi və onların qan təchizatının pozulması səbəb ola bilər. Amma əməliyyata qədər, əməliyyatdan sonrakı hipokalsiemiya riskini azaltmaq üçün D vitaminini korreksiya etmək tövsiyyə olunur [187]. Qalxanabənzər ətraf vəzilərin travmalarının ağırlığından asılı olaraq, adətən 1-7 gün tireoidektomiyadan sonra xəstədə hipokalsiyemiya inkişaf edir. Hipoparatireozun ilk əlamətləri artıq əsəbilik və depressiyadır. Sonralar paresteziyalar və yüksək neyroəzələ qıcıqlanması əmələ gəlir. Xvostek və Trusso simptomları, baldır və pəncələrdə artan qıc olmalar inkişaf edə bilər. Qan zərdabında kalsiumun səviyyəsi normaldan aşağı, qeyri-üzvü fosfatların səviyyəsi isə artmış olur.

Hipoparatireozun müalicəsindəki ağır vəziyyətlərdə kalsium qlükonatın venadaxili yeridilməsi tələb olunur. Patologiya daha az ifadə olunubsa kalsium karbonatın peroral qəbul edilməsi (1 qr gündə 3 dəfə) kifayət ola bilər. Təəssüf ki, xəstədə hipoparatireozun daimi ya da müvəqqəti olması haqqında əvvəlcədən fikir yürütmək mümkün deyil. Lakin, daha çox hallarda hipoparatireozun əlamətləri tədricən bir neçə həftə ərzində keçir. Bir sıra həkimlər tireoidektomiyadan əvvəl kalsium

duzları və 1,25-dihidroksixolekalsiferolla profilaktik müalicə kursu aparılmasını tövsiyə edirlər.

Tireoidektomiyadan sonra inkişaf etmiş hipokalsiemiya müvəqqəti hipoparatiroidizmə əlaqədar olmaya da bilər. Çünki hipertireozda sümük toxumasının demineralizasiyası baş verir, inkişaf edən hipokalsiemiya “ac sümüklər” sindromunun səbəbi ola bilər. Hipertireoz aradan qaldırıldıqdan sonra sümük toxuması bərpa olunmağa başlayır, bu həm də bərpa dövründə qanda qələvi fosfatazanın aktivliyinin artmasına səbəb olur. Bu həm də əməliyyatdan bir neçə müddət əvvəl dərman preparatlarının köməyi ilə eutireozu saxlayan xəstələr üçün xarakterikdir. Əgər cərrah total tireoidektomiya zamanı təsadüfən qalxanabənzər ətraf vəziləri götürübsə, o zaman o, paratiroid toxumanı sadəcə olaraq, məsələn, əzələyə reimplantasiya edə bilər.

Qreyvs xəstəliyi səbəbindən aparılan subtotal tireoidektomiyadan sonrakı hipotireoz

Subtotal tireoidektomiya total və QBV toxumalarının yodun radioaktiv izotopları ilə dağıdılmasına nəzərən daha az hallarda vəzinin funksional çatışmazlığına və hipotireozla səbəb olur. Uzunmüddətli kliniki müşahidələr göstərir ki, subtotal tireoidektomiya zamanı və daha gec müddətlərdə hipotireoz hallarının sayı artır. Subtotal tireoidektomiyaya aparılmış xəstələrin 40%-də əməliyyatdan sonrakı hipotireoz inkişaf edir. Bu dəyər radioyod terapiyasından istifadə edərək, QBV məhvində məruz qalmış xəstələrdə hipotireozun inkişaf tezliyi ilə müqayisə edilə bilər. Subtotal tireoidektomiya əməliyyatından sonrakı hipotireoz radioyod terapiyasından fərqli olaraq, daha az ifadə olunur. Gizli hipotireoz hallarının tezliyi (TSH səviyyəsi T_4 normal konsentrasiyasında belə yüksəkdir) daha yüksəkdir. Həkimlərin əksəriyyəti (hətta dərhal subtotal tireoidektomiyadan sonra) tireoid hormonları ilə əvəz edici terapiya təyin edirlər.

Əməliyyatdan sonrakı gec müddətlərdə hipotireozun inkişaf etməsinin səbəbləri ondadır ki, birincisi – TSH-a qarşı autoantibicisimləri

stimullaşdıran tireositlər yox olur; ikincisi – QBV toxumalarının qan təchizatı pisləşir; üçüncüsü – autoimmun tireoidit inkişaf etdiyindən qalmış vəzi toxumasında aktiv tireositlər zədələnmə bilər [130]. Nəzərə alsaq ki, zamanla hipotireoz bəzən hətta Qreyvs xəstəliyi fonunda inkişaf edir, subtotal tireoidektomiyada və ya radiyod ablyasiyasında QBV toxumalarında onun qarşısını almaq çətindir və yüksək ehtimalı həmişə yadda saxlamaq lazımdır. Xəstələrdə vəzi toxumasının hər hansı əlavə zədələnməsi artıq patoloji prosesin varlığını, yalnız QBV funksional çatmamazlığının inkişafını və hipotireozun yaranmasını tezlaşdırir.

QBV-nin birincili xəstələnməsinin residivlərinin tezliyi ilə tireoidektomiyadan sonra hipotireozun inkişafı arasında əks əlaqə mövcuddur. Hər iki göstərici daha çox aktiv tireoid toxumasının hansı payının saxlanmasından asılıdır. QBV ölçülərinin individual dəyişkənliyini nəzərə alsaq, müxtəlif xəstələrdə vəzin funksional aktivliyi müxtəlifdir və müxtəlif cərrahlarda tireoidektomiya texnikasına görə fərqlənir. Kifayət qədər uzun müddət ərzində əməliyyat olunanların bir hissəsində normal metabolik statusun saxlanması faktı təəcübləndirir. Bu QBV qalmış toxumasında TSH artıqlığının daimi stimulyasiyası ilə əlaqədar ola bilər. Tireoidektomiyadan sonra xəstə normal metabolik statusda qanda TSH konsentrasiyasının normallaşmasına nail olur. Lakin vəziyyətin belə inkişafı yalnız xəstənin qanında TSH reseptorlarına qarşı anticisimlər olmadıqda mümkündür. Əksər hallarda cərrahi müdaxilədən sonra bu anticisimlər xəstələrin qanından tezliklə itir.

Xəstənin tireoidektomiyaya hazırlığı

Qreyvs xəstəliyi səbəbindən tireoidektomiya aparılan xəstələr arasında əməliyyatdan sonrakı ağırlaşmaların və ölüm halları saylarını azaltmaq üçün cərrahi müdaxiləyə hazırlıq məqsədilə dərman terapiyası kursunun aparılması məqsəduyğundur. Buna səbəb QBV toxumalarında antitireoid agentlər tərəfindən tireoid hormon ehtiyatlarının azaldılması və xəstənin metabolik statusunun normallaşdırılması olmuşdur.

Lakin, qısamüddətli antitireoid dərman terapiyası zamanı nə QBV-nin hiperplaziyası, nə də onun artıq vaskulyarizasiyası aradan qalxmır. Belə məlumatlar vardır ki, artıq yodun tətbiq olunması hipertrofiyaya uğramış tireositlərin ölçülərinin kiçilməsinə, fəllikullarda aralıqların böyüməsinə, onların kolloidlə doldurulmaqla bərpasına və QBV-də vəzi toxumalarının hipervaskulyarizasiyasının azalmasına səbəb olur. Beləliklə, tireoidektomiya hazırlaşarkən, əvvəlcə antitireoid preparatlarla xəstənin normal metabolik statusunu bərpa etmək, sonra isə yod vasitəsilə QBV-nin involyusiyasına nail olmaq olar [188, 189].

Subtotal tireoidektomiya aparılması planlaşdırılan xəstələrə adi sxem üzrə antitireoid terapiya aparılır və çox zaman antitireoid preparatlar yüksək dozada tətbiq olunur (ağır vəziyyətdə olan xəstələrdə kliniki effektin tezləşməsinə nail olmaq üçün). Xəstədə metabolik status normallaşdıqdan sonra terapevtik reqlamentə doymuş kalium yodid məhlulu (7-10 gün ərzində sutkada 2 dəfə 2-3 damcı) daxil edilir. Göstərilən müddətdə adi yod terapiyası ürək küylərinin və QBV toxumalarının titrəməsinin zəifləməsi və onların bərkimisi ilə müşayiət olunur.

β-adrenoblokatorları xəstənin cərrahi müdaxiləyə hazırlığının yeganə terapevtik vasitəsi kimi

Propranolol – tireoidektomiya hazırlıq dövründə simptomatik terapiya üçün olduqca effektiv preparatdır. Bəzən cərrahi müdaxilə dövründə xəstələr yalnız propranolol qəbul edirlər ki, bu QBV-nin yüngül formalı xəstəlikləri üçün təhlükəsiz və effektivdir [189]. Lakin ağır hallarda yalnız propranolol qəbulu tireotoksiki böhranın inkişafını istisna etmir.

Radioaktiv yod izotopları vasitəsilə müalicə

Aktiv QBV toxumasının orada yığılmış radioaktiv yod izotopunun seçilmiş şüalanması ilə əməliyyatdan sonrakı ağırlaşmalara gətirmir, bəzən cərrahi tireoidektomiya nəticəsində nəzarət olunanlar. Əvvəllər, radioaktiv izotopların tətbiq olunmasının QBV-nin xərcənginə,

leykemiya və tireositlərin mutasiya sürətinin artmasına gətirdiyi barədə fikirlər mövcud idi. Lakin bu fikirlər öz sübutunu tapmamışdır [190, 191]. Leykozların inkişaf tezliyi artmamışdır. Bu xəstələrin nəsil-lərində mutasiyaların tezliyinin artması aşkar olmamışdır. Hipotireozun effektiv terapiyası işlənib hazırlandıqdan sonra bu xəstələr arasında ölüm hallarının tezliyi ümumi populyasiyada olduğundan fərqlənmir [192]. Müasir zamanda radioaktiv yod izotoplarının toksikliyi standartlarına yenidən baxılmışdır və xəstələrin yaşı 40-dan 10-a qədər endirilmişdir. Ayrı-ayrı hallarda daha kiçik yaşlı uşaqlarda da bu terapiyanın aparılmasına icazə verilir [193].

Radioaktiv yod izotoplarının dozaları

20 mKi dozasında praktiki olaraq bütün xəstələrdə tireositlərin dağılmasına nail olunur və 75-90% hallarda sonrakı hipotireoz müşahidə edilir [194]. Bəzi həkimlər vəzi toxumalarına 24 saat ərzində təqribən 8 mKi ¹³¹I düşməsinə əsaslanaraq kompromis hesablamalar tətbiq edirlər [195]. 7.3.7 cədvəlində radiofarmpreparat (RFP) tövsiyə olunan dozaları QBV-nın müxtəlif xəstəliklərində verilmişdir.

Cədvəl 7.3.7.

Radioaktiv yodun tövsiyə olunan dozaları

Etiologiya	Şərhlər	Tövsiyə olunan doza (MBq)
Qreyvs xəstəliyi	İlk dəfə müəyyən olunmuş ağırlaşmasız və yanası xəstəliyi olmayan. Mülayim ur (40-50)	400-600
Yaşlılarda toksik çoxdüynlü ur	Yüngül dərəcəli ürək çatmamazlığı, qulaq-cıqların fibrillyasiyası, xərçəng.	500-800
Toksik adenoma	Mülayim hipertireoz	500
Qreyvs xəstəliyinin gözləri zədələyən ağır forması	RYT ilə eyni vaxtda 40 mq prednizolon yeridilməli və sonrakı 4-6 həftə ərzində	500-800

Ablativ terapiya	Ağır yanası xəstəliklər (ürək çatmamazlığı, səyirici aritmiya, psixoz)	500-800
------------------	--	---------

Xəstnin radioaktiv yod izotopları ilə müalicəyə hazırlanması

Radioaktiv yod izotopları ilə QBV toxumalarına təsir etdikdən sonra antitireoid terapiya tireoid hormonların sərbəst olunmasını azaldığından, hipertireozlu xəstələrin bu terapiyaya hazırlanmasında onlardan geniş istifadə olunur. Bu ürəyin işemik xəstəliyindən əziyyət çəkən ahıl yaşlı xəstələr üçün daha önəmlidir. Çünki onlar arasında hazırlıq aparmadan keçirilən radioaktiv yod izotopları ilə terapiyadan sonra ürəyin dayanması halları müşahidə edilmişdir. Eyni şəkildə antitireoid preparatları, tireotoksik oftalmopatiyanı ağırlaşdıran, autoanticisimlərin səviyyəsinin artımını azaldır və bu izotopların təsirindən dərhal sonra tez- tez müşahidə olunur [196]. Vəzi toxumalarına yod izotopları ilə təsir etməzdən əvvəl yüksək risk qrupu xəstələrinin qanında T_4 və T_3 -ün səviyyəsi qiymətləndirilməli və β -adrenoblokatorları ilə müalicə təyin edilməlidir. Belə xəstələrə β -adrenoblokatorları onların antitireoid preparatlarını qəbul etməsindən asılı olamayaraq təyin edirlər. Antitireoid terapiyanı vəziyə radioaktiv yodla təsirdən 3-7 gün əvvəl dayandırılar və lazım gəldikdə onu bu təsirdən 7 gün sonra bərpa edirlər (7 gündən tez olmaz). Çünki bu agentlər vəzi toxumalarından ^{131}I çıxarılmasını xeyli tezləşdirir və, xüsusilə də əgər bütün aktiv tireositlər dağılmayıbsa, yod izotopları ilə terapiyanın effektivliyini azaldırlar [197]. QBV-nin metastazlaşmış xərçəngi zamanı metastaz hüceyrələrində radioaktiv yod izotoplarının yığılmasını aktivləşdirmək üçün litium duzlarını tətbiq edirlər. Qreyvs xəstəliyi zamanı onların tətbiqi tələb olunmur, çünki QBV toxumaları tərəfindən radioaktiv yodun tutulması onsuzda kifayət qədərdir.

Hipertireozun radioaktiv yod izotopları ilə müalicəsi

Məlumdur ki, böyüklərdə diaqnostika məqsədilə radioaktiv yoddan istifadə olunması QBV-nin xərçəngi riskini artırmır [198], lakin uşaqların kiçik dozalarda ionlaşdırıcı radiasiya alması bu tip xərçəngin inkişaf etməsi riskini artırması barədə fikirlər vardır [199]. Təsirdən sonrakı birinci il ərzində təqribən 25% hallarda hipotireoz inkişaf edir. Vaxt keçdikcə bu faiz artır. Tirreositlərin tam dağıdılması üçün təyin edilən böyük dozalardan sonrakı 6 ay müddətində təsirə məruz qalmış bütün xəstələrdə hipotireoz inkişaf edir. Hipotireoz 4 həftəlik periodda inkişaf edə bilər (40% xəstələrdə hipotireozun inkişafı 8-ci həftəyə qədər və 80%-dən çoxunda – 16-cı həftəyə) [200].

1 il RYT sonra hipotireozun inkişaf tezliyi 5-50% təşkil edir və radioaktiv yodun dozası ilə müsbət korrelyasiya edir. Sonra hipotireozna nail olmağın illik tezliyi 3-5% təşkil edir və bu radioaktiv yodun dozasından az asılıdır [201]. Hətta radioaktiv yodun aşağı dozalarından istifadə olunması zamanı hipotireozun inkişafını istisna etmək olmaz [202]. Tranzitor hipotireoz RYT sonra erkən müddətdə inkişaf edir (təxminən 4-6 həftədən sonra), nadir rast gəlir və qalxanabənzər vəzi funksiyasının sonrakı tam bərpası və ya tireotoksikozun residivi ilə müşayiət olunur [203].

Radioaktiv yod izotoplarının terapevtik effekti və onun tətbiqindən sonra inkişaf edən ikincili hipotireoz ionlaşdırıcı şüalanmanın təsiri altında QBV-nin parenxima hüceyrələrinin zədələnməsi ilə əlaqədardır. Böyük dozalardan istifadə etdikdə, tireositlərə təsir edən şüalanmanın səviyyəsi artır. Belə hallarda hüceyrələrin zədələnməsinin nəticələrindən biri də *radiasion tireoidit* ola bilər. Adətən o, radioaktiv yodla terapiyadan sonrakı birinci həftə ərzində inkişaf edir. Vəzi epitelinin şişkinliyi və nekrozu, fəllikulların parçalanması, vəzi toxumalarının şişkinliyi və onların mononuklear hüceyrələrlə infiltrasiyası radiasion tireoiditin patoloji əlamətləridir. Bir müddətdən sonra kəskin iltihabi reaksiya fibrozla, qan damarlarının daralması və limfositə infiltrasiya

ilə əvəz olunur. Radioaktiv yodla müalicədən sonra hipotireozun inkişaf etməsi ehtimalı xəstəyə təsir zamanı onun qanındakı tireoid antigenlərə qarşı autoanticisimlərin və bu antigenlərə sensibilizasi-yanlanmış T-limfositlərin səviyyəsindən birbaşa asılıdır. Xəstənin yaşı da təsir göstərir. Ahıl yaşlı xəstələrdə hipotireoz daha çox hallarda inkişaf edir.

Radiasion tireoidit bəzən tireotoksikozun ağırlaşması ilə müşayiət olunur və bu hal adətən, təsirdən 10-14 gün sonra baş verir. Bəzən bu ağır nəticələrə də (tireotoksiki böhran, ürək çatışmazlıqları) səbəb ola bilər. Bu səbəbdən yod izotopları ilə müalicədən əvvəl uzunmüddətli antitireoid müalicə (lazım olduqda β -adrenoblokatorların tətbiqi ilə) aparılmalıdır. Burada məqsəd vəzi toxumalarında tireoid hormon ehtiyatlarının azaldılması və ürək aritmiyalarının profilaktikasıdır. Antitireoid preparatlar hormonların ağır radiasion tireoidit nəticəsində vəzidən çıxmasının qarşısını alırlar. Antitireoid terapiyanı radioaktiv yodla təsir etməzdən 3-5 gün əvvəl dayandırırırlar və lazım olarsa ondan 1 həftə sonra bərpa edirlər.

QBV-nin istənilən autoimmün zədələnməsi göz yuvası toxumalarının zədələnməsinin ağırlaşmasına gətirir. Xəstənin QBV-sinə radioaktiv yod izotopları ilə təsir göstərdikdən sonra onun qanında TSH-a qarşı autoanticisimlərin səviyyəsi xeyli artır [67, 204]. T-supressorlar bütün tip limfositlər arasında ionlaşdırıcı şüalanmanın təsirinə daha həssasdırlar. Ola bilsin ki, məhz onların QBV toxumalarında seçilmiş şəkildə aradan qaldırılması anticisim səviyyəsinin yüksəlməsinə səbəb olur. Bu, pretibial miksədemanın ağırlaşması şəkildə təzahür edir [204]. Qreyvs xəstəliyi səbəbindən baş verən hipertireozun radioaktiv yod izotopları ilə müalicəsindən sonra tireotoksiki orbitopatiyası olan xəstələrin təqribən 10%-də orbitaların vəziyyətinin pisləşməsi müşahidə olunur [154, 205].

Orbitopatiyanın inkişafının profilaktikası məqsədilə bu çür xəstələrdə QBV-yə radioaktiv yod izotopları ilə təsir zamanı qlükokortikoidlər də tətbiq olunmalıdır [122, 206]. Təklif edilən reqlamentlərdən

biri ^{131}I terapiyasına başlamazdan 1 ay əvvəl bədən çəkisinə görə 0,4-0,5 mq/kq dozada prednizolon qəbuluna başlaması tövsiyə edilir. Sonrakı 3-4 ay ərzində doza tədricən azaldılır. Xəstənin siqaret çəkməsinə qadağa qoyulur.

Hipertireozun müalicəsi üçün radioaktiv yod izotoplarından istifadə olunması digər kənar effektlərlə də müşayiət oluna bilər. İonlaşdırıcı şüalanma müəyyən dərəcədə qalxanabənzər ətraf vəzilərin hüceyrələrini də zədələyir, ^{131}I istifadəsindən sonra ağırlaşma kimi aşkar hipoparatiroz nadir rast gəlinir. Qeyd etmək lazımdır ki, yod izotopları QBV-dən başqa digər vəzilərdə də, məsələn, tüpürcək vəzisində, mədənin selikli qişa vəzilərində, süd vəzilərində yığılırlar. Deməli, hipertireozun müalicəsi zamanı bu vəzilərə də diqqət yetirilməlidir. Qreyvs xəstəliyinin müalicəsi zamanı yod izotoplarının böyük dozalarından istifadə olunmadığı üçün belə hallara da az rast gəlinir.

Ana südü ilə əmizdirərkən və hamilə qadınlarda ^{131}I tətbiq olunması əks göstəriş olduğundan, qadınlarda bu cür müalicəyə başlamazdan əvvəl hamiləlik testi aparılmalıdır [207-209].

Qreyvs xəstəliyi zamanı müalicə üsulunun seçilməsi

Qreyvs xəstəliyinin müalicə üsulu xəstənin emosional durumundan, maddi vəziyyətindən, ailə üzvlərinin fikrindən və digər hallardan asılıdır. Bir çox müəlliflər terapevtik üsullara üstünlük verir. Bəzi hallarda, terapiya mümkün olmadıqda, cərrahi müdaxilə qaçılmazdır (antitireoid preparatlarına qarşı allergiyada, QBV “soyuq” düyün, qalxanabənzər vəzin ifrat dərəcədə böyüməsi).

Cavan yaşlı xəstələrdə tireoidektomiya üçün əsas böyümüş qalxanabənzər vəzin ətraf toxumalarının obstruksiyası əlamətlərinin mövcudluğu və ya sadəcə urun varlığının xoşagəlməz kosmetik effektidir.

Daha çox hallarda, həkimlər bütün xəstələrə qanda tireoid hormonların səviyyəsi normallaşana qədər antitireoid müalicə təyin edirlər. Belə yanaşma onunla əlverişlidir ki, xəstədə eutireoid statusun tez bərpa olunmasına və antitireoid preparatların qəbulunun ona lazım olan reqla-

mentinin müəyyən olunmasına imkan verir. Belə hallarda dayanıqlı remissiyanın inkişaf etməsi QBV-nin böyümə dərəcəsinin nəzərə alınması və eutireoid statusun saxlanması üçün tələb olunan antitireoid preparatların dozaları ilə müəyyən edilir. Müalicənin ilk aylarında xəstəyə mövcud olan terapevtik yanaşmaların hər birinin mahiyyətini izah etməli, sonra – fərdi tövsiyələr tərtib etməli, belə ki, tez-tez radioaktiv yodla xəstələrdə (xüsusilə 50 yaşdan cavan) terapiyanın qeyd edilməsi narahatlıq doğurur; bununla əlaqədar olaraq onlar xroniki terapiyanın antitireoid preparatlarına üstünlük verirlər.

QBV-si xeyli böyümüş, yüksək dozada tionamid qəbul edən (10 mq çox metimazol və ya 100 mq/sut propiltiourasil) və/və ya TSH reseptorlarına qarşı anticisim titri yüksək olan xəstələrdə antitireoid müalicə uzun müddət davam edir. Bu cür xəstələrdə dayanıqlı remissiyanın əldə olunması halları 30%-dən artıq olmur və antitireoid terapiya 6-12 aydan az olmayaraq davam edir. Tionamidlərin daha uzun müddətə qəbul olunması kənar effektlərin baş verməsi ehtimalını artırır. Əgər QBV toxumalarının radioaktiv yod izotopları ilə parçalanmasına qərar verilibsə, o zaman vəzi toxumalarında izotopların 24 saat ərzində 8mKi yığılmasını təmin edən doza tövsiyə olunur. Tireositləri tamamilə məhv edən doza tətbiq etmək olar (20 mKi-dən artıq). Məruz qalmadan dərhal əvvəl QBV toxumasının qismən məhv edilməsinin lehinə seçim edərkən və 3-5 gündən sonra tionamidlərlə terapiyaya xitam verildikdən sonra QBV ¹²³I köməyilə yodu mənimsəməsi sürəti araşdırılır. QBV-si çox böyümüş (normaya nəzərən 4 və daha artıq dəfə) və yüksək dozada propiltiourasil qəbul edən xəstələrdə böyük dozalarda ¹³¹I tələb olunur. ¹³¹I izotopunun eutireoid statusda olan xəstələrdə tətbiq olunması daha effektiv olduğundan, radioaktiv yodla təsirdən sonra, adətən, hər hansı əlavə müalicəyə ehtiyac qalmır (hipertireozun residivi ölüm təhlükəsi daşıyan xəstələr istisna olmaqla, məsələn ürək çatışmazlığı, koronar damaq xəstəlikləri olan şəxslər).

¹³¹I vasitəsilə müalicə alan xəstələrə təkrar baxışlar 4 həftəlik intervalla aparılır. Hər dəfə qanda T₄ və TSH-in səviyyəsi müəyyən olunur. T₄ normadan aşağı düşərsə və TSH yüksəlsə hipotireoz qarşı müalicə təyin olunur. Adətən, hipotireoz ¹³¹I tətbiqindən 3 ay sonra inkişaf edir. Əgər xəstə qadın hamiləlik planlaşdırırsa, o 4-6 aydan az olmayaraq gözləməlidir. Bu müddət ərzində bütün keçici təsirlər, ionlaşdırıcı radiasiyanın qonadlara təsiri ilə əlaqədar olaraq keçib gedir.

Əgər ¹³¹I tətbiqindən 6 ay sonrakı müddətdə hipertireozun simptomları saxlanılırsa, o zaman izotopun dozasını 1,5 dəfə artırmaqla təkrar müalicə aparılmalıdır (ya da aktiv tireositlərin tam dağıdılması üçün daha yüksək doza tətbiq edilməlidir).

Cədvəl 7.3.8.

Qreyvs xəstəliyinin terapiyasında müxtəlif üsulların üstünlükləri və çatmazlıqları

Müalicə üsulları	Üstünlüklər	Çatmazlıqlar
Tireostatiklərin qəbulu	Qeyri invaziv üsul Yüngül korreksiya olunur Hipotireoz nadir hallarda inkişaf edir Uşaqlarda və hamilələrdə istifadə oluna bilər	Residivlərin tezliyi 50-7% Yanaşı reaksiyalar Uzun müddətli ur effektiv müalicə
Cərrahi müalicə	Xəstəliyin simptomlarının tezliklə aradan qaldırılması Aşağı tezlikli residivlər – 5% az Yüksək effektivlik	İnvaziv üsul Hipotireozun inkişafı Ağır somatik patologiyalarda əks göstərişdir
Radiyod terapiya	Effektivlik Residivin aşağı tezliyi – 1% az Residivlərdə ən yaxşı üsul	Hipotireozun inkişafı Gecikmiş effekt (6 aya qədər) Hamiləlikdə və laktasiyada, həm də QBV böyük həcmində (50 ml) əks göstərişdir

Bir qədər əvvəl hipertireozdan əziyyət çəkən xəstələrdə hipotireoz (Hipertireoz səbəbiylə hipotireoz)

Hipertireozdan müalicə almış şəxslərdə başlanan hipotireoz aydın simptomatikası ilə xarakterizə olunur. Belə xəstələrdə əzələ spazmları inkişaf edir ki, bu spazmlar bəzən böyük əzələlər qrupunu da əhatə edirlər. Qanda tireoid hormonların konsentrasiyası normalın aşağı həddinə və ya bir qədər aşağı, TSH konsentrasiyası isə hələ artmayıbsa, belə simptomlar hətta o zaman da inkişaf edə bilər. Əzələ spazmları ilə əlaqədar olan bel ağrılarını bu nahiyədə digər səbəblərdən baş verən ağrılarla səhv salmamaq üçün xəstə əvvəlcədən başlanan hipotireozun mümkün əlamətləri barədə məlumatlandırılmalıdır. Bu, tireotoksikoz vəziyyətində uzun müddət qaldıqdan sonra onların orqanizminin bu hormonların normal səviyyəsinə uyğunlaşmaq üçün ağırlı reaksiyası ilə bağlıdır. Bu müddət ərzində xəstələr çox vaxt daha tez çəki alırlar və onların öz pəhrizlərinə diqqət yetirməsi barədə məlumatlandırılması da vacibdir [210].

Uşaqlarda Qreyvs xəstəliyinin müalicəsi

Medikamentoz terapiya. Seçim preparatı tiamazoldur. Uşaqlarda və yeniyetmələrdə başlanğıc doza 0,2-0,5 mq/kq/sut (0,1 dən 1,0 mq/kq/sut qədər, maksimal gündəlik doza – 40 mq). Ağır kurs halında, dozalar 50-100% artırıla bilər. Preparat sutkada 2-3 dəfə verilir və həmçinin bütün gündəlik dozanı 1 dəfəyə də qəbul etmək icazəlidir. Tiamazolun “ilk dozası” ilə müalicə QBV hormonlarının səviyyəsi normallaşana qədər davam olunur. Sonra aşağıdakılardan birinə keçirlər:

- monoterapiya – tiamazolun (2-3 həftə ərzində) dozasının başlanğıc dozadan 30-50% ardıcıl olaraq azaldılması və gələcəkdə uzunmüddətli “baxım” dozası. Başlanğıc dozanın azaldılması adətən stabil euti-roza nail olduqdan sonra preparatı qəbul etməyə başladıqdan 6 həftədən gec olmayaraq başlanılır. Həftədə 1 dəfə dozanı 5 mq; ondan sonra, sutkalıq doza 10 mq-a çatan kimi – həftədə 2,5 mq azadırlar. Nəzarət dozası 2,5-5 mq/sut təşkil edir, bu doza minimum 18-24 ay saxlanılır.

Antitireoid preparatların yanaşı effektləri dozadan asılıdır, mono-terapiyanın üstünlüyü tiamazolun yüksək olmayan dozalarından istifadə olunmasıdır.

- “bloklayın və dəyişdirin” rejimi uşaqlarda kifayət qədər nadir hallarda tətbiq olunur. Eutireoza nail olduqdan sonra (TSH və sərbəst T_4 səviyyələrinin normalizasiyası) tiamazola Levotiroksinin böyük olmayan dozası əlavə olunur. Əksər meta-analizlər bu rejimin istifadəsində daha tez-tez residivlərə şahidlik edirlər.

Tiamazolla terapiyaya başlayandan sonra ayda 1 dəfə aşağıdakılar vacibdir: uşağın müayinəsi, sərbəst T_3 və T_4 səviyyəsinin təyini, qanın ümumi analizi (leykositar formulun təyini ilə), qanın biokimyəvi analizi (AST, ALT aktivliyinin, bilirubinin səviyyəsinin təyini). Preparatın baxım dozasına keçərkən bu tədqiqatlar 2-4 ayda 1 dəfə keçirilir, TSH təyini onlara əlavə olunur. AT-rTSH səviyyəsinin təyini proqnostik xarakter daşıyır və 3 ayda 1 dəfədən tez olmayaraq tədqiq olunur.

Propiltiourasil yalnız tiamazoldan ciddi yanaşı effektlər və ya əməliyyatdan əvvəl hazırlıq kimi T_3 -ün uzun müddət yüksək rəqəmlərində həkimin ciddi nəzarəti altında təyin olunmalıdır.

Propiltiourasil uşaqlarda yüksək hepatotoksik risklə assosiasiya olunur (bu halda qaraciyərin zədələnməsi sürətli başlanğıc alır və sürətlə progressivləşir, hepatotoksiklik riski qiymətləndirilərkən qaraciyərin funksiyasının biokimyəvi qiymətləndirilməsi informativ deyildir).

Cərrahi müalicə. Cərrahi müdaxilədən əvvəl davamlı eutireoza nail olmaq vacibdir. Seçim əməliyyatına total və ya subtotal tireoidektomiya aiddir.

Uşaqlarda, böyüklərə nisbətən cərrahi ağırlaşmaların tezliyi yüksəkdir. Kiçik yaşlı uşaqlarda tranzitor hipoparatireozun baş verməsi riski yeniyetmələrə və böyüklərə nisbətən yüksəkdir. 10-20% hallarda tranzitor hipokalsiyemiya əmələ gəlir. Əgər sərbəst kalsiumun səviyyəsini təyin etməsək o çox hallarda simptomuz qalır.

2,8% hallarda keloid çapıq, 2%- qırtlağın qayıdan sinirinin iflici əmələ gələ bilər.

Cərrahi müalicədən sonra xəstələrin əksəriyyətində ömür boyu Levotiroksin terapiyası tələb edən, hipotireoz inkişaf edir.

İnfiltrativ orbitopatiyanın müalicəsi

Xəstələrin görməsi üçün təhlükə daşıyan infiltrativ orbitopatiya yüngüldən ağır dərəcəyə qədər dəyişə bilər. Orbitopatiyanın ağır dərəcəsinə nadir hallarda rast gəlinir və o çox çətin müalicə olunur. Patologiyanın gedişi çox mürəkkəb və dəyişkəndir, kəskinləşmə və remissiya dövrləri ilə təzahür edir. Bu səbəbdən tətbiq edilən müalicənin effektivliyi haqqında birmənalı qərar vermək çətin olur [211-213]. Bundan başqa, orbitopatiyanın simptomatikasını təsvir edən terminlər arasında da fərqlər mövcuddur və ayrı-ayrı simptomların ümumi qəbul olunmuş ifadələnmə dərəcələri də yoxdur. Bu səbəbdən kliniki praktikada orbitopatiyanın “NOSPECS” təsnifatına əsaslanmaq lazımdır (cədvəl 7.3.1). 7.3.8-ci şəkildə Qreyvs oftalmopatiyasının müalicəsinin sxemi təqdim olunmuşdur.

Teprotummab (Tepezza) tam insan monoklonal anticisimidir. FDA tərəfindən təstiqlənmiş EOP müalicəsi üçün təklif olunan bu ilk dərman IGF1R-ə qarşı təsir edir. Əsas təsir iltihabı və toxumaların yayılmasını azaltmaq, sonradan orbitopatiyanın simptomlarını azaltmaqdır. Ən çox görülən mənfi reaksiyalar: əzələ spazmları, ürəkbulanma, alopesiya, ishal, yorğunluq, hiperglikemiya, eşitmə itkisi, baş ağrısı, quru dəri aidir. Dərmanın əhəmiyyətli bir çatışmazlığı 6 aylıq uzun müalicə kursunu nəzərə alaraq yüksək qiymətidir (çəkidən asılı olaraq dərmanın 8 infuziyası, doza 3 həftədə 1 dəfə təyin edilir). Terapevtik təsir uzun müddət davam edir. Tepezzanın təkrar tətbiqi 24 həftəlik kursa cavab verməyən xəstələrə kömək edə bilər. Lakin sonrakı 48 həftəlik nəzarət zamanı onlar residivləşirlər [303].

Qalxanabənzər vəzi xəstəliyinin müalicəsinin orbitopatiyanın ağırlığına təsiri

Xəstədə hipotireoz inkişaf edəndə qədər subtotal tireoidektomiya və tionamidlərlə müalicə orbitopatiyanın gedişinə az təsir göstərir. Hipotireozun orbitopatiyanın gedişinə arzuolunmaz təsiri vardır. Lakin hipotireoz olmadıqda ekzogen hormonların tətbiqi orbitopatiyanın gedişini zəiflətmir.

Radioaktiv yodla terapiya orbitopatiyanın az, lakin qeyd olunan pisləşməsinə səbəb olur. Bu səbəbdən ağır orbitopatiya zamanı radioaktiv yodla müalicə istisna edilməlidir. Qlükokortikoidlərin tətbiqi orbitopatiyanın gedişinə ¹³¹I-in arzuolunmaz təsirinin qarşısını ala bilər. Lakin özlüyündə ciddi kənar effektlərlə müşayiət oluna bilər [215, 216].

Simptomatik müalicə

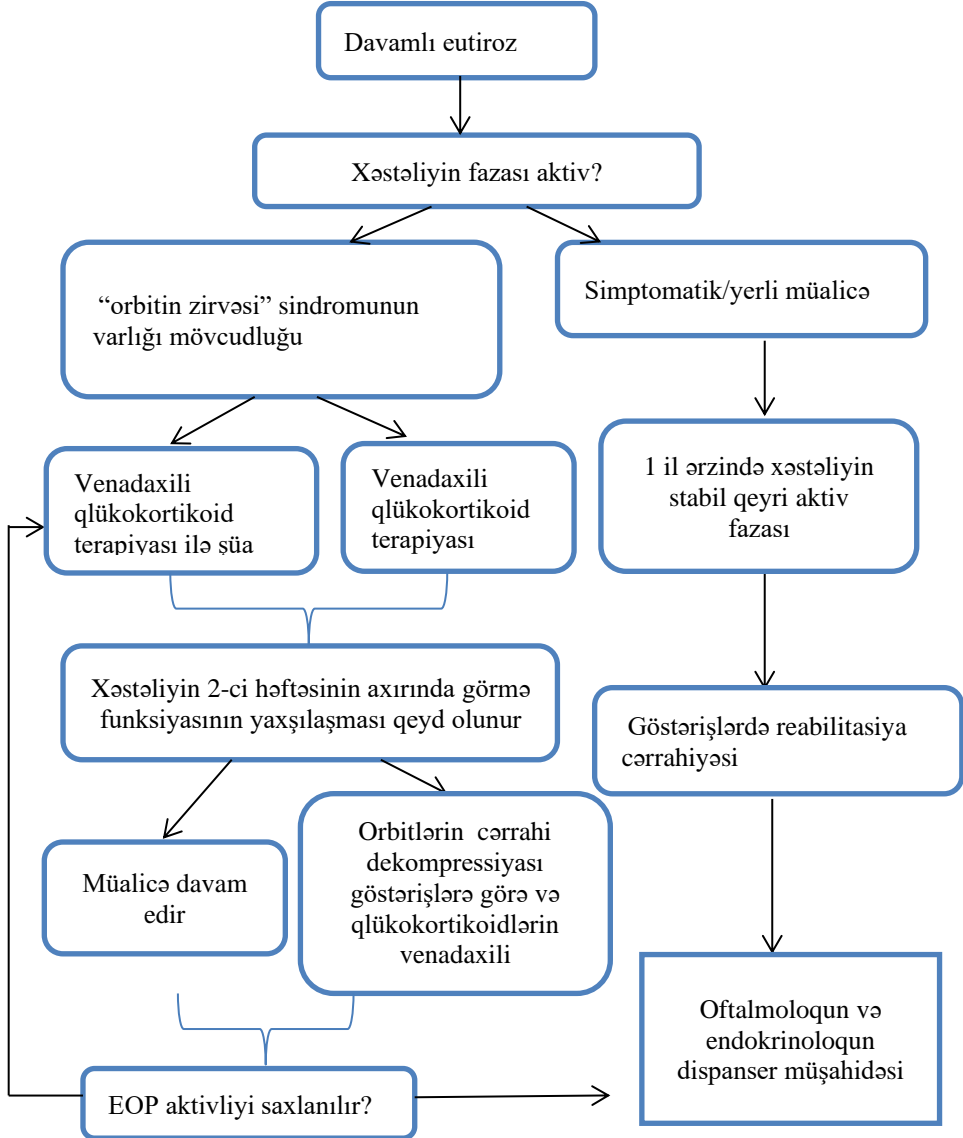
Terapevtik yanaşmalar simptomların aradan qaldırılmasına yönəldilə bilər. Hətta məqsəd xəstəliyin inkişafının qarşısını almaq ya da inkişaf etmiş patoloji dəyişiklikləri aradan qaldırılması da ola bilər. Orbitopatiyanın yüngül formaları, adətən, xüsusi müalicə tələb etmir. Küləkdə gözlərdə fotofobiya və ağrını tünd şüşəli eynəklərin köməyiylə aradan qaldırır, həm də gözləri yad cisimlərin düşməsindən qoruyurlar.

Yuxu zamanı başın mövqeyi yuxudan əvvəl gözlərə yumşaldıcı vasitələrin (məsələn, 1% metilsellüloza məhlulu) damızdırılması qaapaqların qapanmasında kömək edir. Gündüzlər göz almasını nəmləndirən xüsusi damcılara müraciət edilməlidir (“süni göz yaşları”). Hiper-tireozun oftalmoloji təzahürləri nadir hallarda ağır orbitopatiyaya qədər inkişaf etdiyindən bir çox xəstələrdə bəzi tədbirlərin aparılması kifayət edir.

Qlükokortikoidlərlə müalicə

Xəstədə ekzoftalm əlamətləri gücləndikdə ya da onda göz yuvası toxumalarının infiltrasiyasının aşkar əlamətləri olduqda orbitopatiyanın müalicəsi daha ciddi tədbirlərin aparılmasını tələb edir. Bu simptomlar çox vaxt qlükokortikoidlərlə aradan qaldırılır. Bir çox həkimlər belə

hallarda çox yüksək dozada (120-140 mq/sut) prednizondan istifadə edirlər. Kliniki nəticə əldə olunduqdan sonra doza tədricən azaldılır və azaltma əldə olunmuş kliniki yaxşılaşma saxlanmaqla minimuma çatdırılır.



Şəkil. 7.3.8. Qreyvs oftalmopatiyasının müalicəsinin sxemi

Bu minimal doza da kifayət qədər yüksək olur, lakin, adətən, kənar ağırlaşmalar başlayana qədər orbitopatiyanın inkişafının dayandırılmasına və hətta onun reqresinə nail olmaq olur. İlkin olaraq, prednizonun kiçik dozalarını yetərinə qəbul etmək (20-30 mq/sut), sonra onları tez aşağı salmaq olar (10-15 mq/sut). Hesab edilir ki, hidrokortizonla venadaxili puls-terapiya prednizonun peroral qəbuluna nəzərən kənar effektlərin inkişafına daha az hallarda səbəb olur [214]. Qlükokortikoidlərlə müalicə zamanı xəstənin sümük toxumasının demineralaşmadan mühafizə etmək vacib məsələdir (xüsusilə postklemakterik yaşlı qadınlar). Buna kalsium preparatları və D vitamini kompleksi ilə bisfosfonatların təyin olunması vasitəsilə nail olmaq olur.

İonlaşdırıcı radiasiya ilə xarici şüalanma

Bir sıra kliniki tədqiqatlarda orbitopatiyanın müalicəsi kimi göz yuvalarının xarici şüalandırılmasında ionlaşdırıcı radiasiyanın tətbiqinin effektivliyi göstərilir [217-220]. Bu qlükokortikoidlərlə müalicəni əvəz etmir, daha doğrusu onu tamamlayır. Bu fakt üsulların belə kombinasiyasını tətbiq etmiş bir çox klinisistlər tərəfindən təsdiqlənir [122]. Ehtiyat tədbirlərini təmin etmək üçün şüalanma proseduru xüsusi təlim keçmiş personal tərəfindən aparılmalıdır. Göz yuvaları toxumalarının şişkinliyinin aradan qalxmasında bu cür təsir effektiv olur. Digər hallarda bu müalicə üsulunun effekti çox da nəzərə çarpmır.

Göz yuvalarının dekompressiyası

Əgər qlükokortikoidlərlə müalicə və ionlaşdırıcı şüa ilə şüalandırma nəticə vermirsə və orbitopatiyanın inkişafı görmə qabiliyyətinin itirilməsinə səbəb ola bilərsə göz yuvalarının cərrahi dekompressiyası aparılmalıdır [221, 222]. Bəzi xəstələrdə cərrahi müdaxiləyə olan əsas istək yalnız güclü ekzoftalmla bağlı xoşagəlməz kosmetik effektin aradan qaldırılması olur. Bir çox hallarda cərrahi müdaxilə artan ikiləmə ilə nəticələnir (hətta yüksək ixtisaslı cərrahlarda belə). Bu zaman gözü hərəkət etdirən əzələlərin korreksiyası üçün təkrar əməliyyat aparılır. Ümumiyyətlə, göz yuvalarının cərrahi dekompressiyası 95%

halda yüksək terapeutik effekt verir. Ekzoftalmın dərəcəsi adətən 5 mm az olmayaraq azalır. Cərrahi əməliyyatın orbitopatiyanın remissiyası zamanı aparılması daha məqsəduyğundur.

Qlükokortikoidlərlə müalicə kursu zamanı tireoidektomiya aparılmasına ya da QBV toxumalarına radioaktiv yodla təsir edilməsinə yol vermək olmaz. Gözün buynuz təbəqəsində yaralar və ya infeksiyalar olduqda antibiotiklərdən, yumşaldıcı damcılardan və qoruyucu sarğılardan istifadə edilməlidir.

Vaxtında aparılan cərrahi müdaxilə, praktiki olaraq həmişə, orbitopatiyanın inkişafının qarşısını alır və görmə qabiliyyətinin itirilməsini aradan qaldırır.

İnfiltrativ dermatopatiyanın müalicəsi

İnfiltrativ dermatopatiyanın müalicəsinə patologiya aşkar olunduqdan dərhal sonra başlamaq lazımdır. Müalicə məqsədilə tərkibində böyük miqdarda qlükokortikoidlər olan məlhəmlərdən və zədələnmə zonalarına sıxıcı sarğıların qoyulmasından istifadə olunur. Adətən, belə tədbirlər yaxşı terapeutik effekt verir [223, 224]. Lakin, vaxtında müalicə edilməmiş infiltrativ dermatopatiya çətin müalicə olunur.

7.4. TİREOTOKSİKİ KRİZ (HİPERTİREOZUN KƏSKİNLƏŞMƏSİ)

Hipertireozun kəskinləşməsi və ya tireotoksiki kriz – tireotoksikozun ağırlıq dərəcəsinin kəskin artmasıdır. Bu, tez-tez Qreyvs xəstəliyi ilə əlaqədar, bəzən isə çoxdüynlü ur zamanı da rast gəlinən nadir, lakin ağır kəskinləşmədir. Əvvəllər ifadə olunmuş hipertireozu olan xəstələrdə aparılmış tireoidektomiya çox vaxt tireotoksiki krizin inkişaf etməsinə gətirirdi.

Kliniki şəkli

Bir qayda olaraq, tireotoksiki kriz gözlənilmədən və tireotoksikozu tam aradan qaldırılmamış xəstələrdə inkişaf edir. Onun inkişaf

etməsi amilləri kimi infeksiyaları, travmaları, cərrahi müdaxilələri və az hallarda radiasion tireoiditi, diabetik ketoasidozu, hamilələrdə toksikoza və hətta doğuşu göstərmək olar. Göstərilmiş faktorların köməyiylə tireotoksik krizin inkişafına səbəb olan mexanizmlər, sitokinlərin sərbəst buraxılması və meylləndirici faktorun təsiri ilə immun sisteminin aydın aktivasiyası baş verir. Baxmayaraq, tireotoksik krizdə xəstənin qanında tireoid hormonların konsentrasiyası adi ağır tireotoksikozda olanları nadir hallarda çox üstələyir, nəticədə yeni metabolik statusa qarşı xəstənin orqanizminin nasazlığı üzündən xəstənin vəziyyəti kəskin olaraq pisləşir.

Vəziyyətin kliniki şəklini maddələr mübadiləsinin sürətinin kəskin artması müəyyən edir. Titrətmə (bəzən çox güclü şəkildə) inkişaf edir, tərləmə kəskin artır. İfadə olunmuş sinus taxikardiyası və ya ürək qulaqcıqlarının fibrillyasiyası müşahidə edilir, ağ ciyərlərin şişməsi və durğun ürək çatışmazlığı ilə müşayiət olunan aritmiyalar baş verir. Xəstə narahat olur, daim titrəyir, sayıqlama ya da aşkar psixoz inkişaf edə bilər. Krizin başlanğıcında ürək bulanması, qusma, qarında ağrılar baş verə bilər. Tireotoksik kriz progressivləşdikcə xəstə apatiyaya düşür, stupora keçir, sonra koma baş verir. Arterial təzyiq xeyli azalır. Patologiyanın səbəbləri vaxtında aradan qaldırılmazsa, kriz xəstə üçün fatal nəticələnə bilər. Əgər göstərilən simptomlarla yanaşı xəstənin anamnezində tireotoksikoz varsa, aşkar ur ya da ekzoftalm müşahidə olunursa, onda diaqnozun laborator analizlərlə təsdiqlənməsini gözləmədən təcili tireotoksiki krizin müalicəsinə başlamaq lazımdır.

Təəssüf ki, yanaşı gedən xəstəliklərlə ağırlaşmış adi kəskin tireotoksikozu tireotoksiki krizdən fərqləndirəcək dəqiq meyarlar mövcud deyil.

Tireotoksiki krizin müalicəsi

Müalicə aşağıdakı 3 məqsədə nail olmaq üçün aparılır:

- tireotoksikozun aradan qaldırılması;
- tireotoksiki krizə gətirən xəstəliyin aradan qaldırılması;

- əsas həyatı vacib üzvü sistemlərin funksiyalarının saxlanması.

Xəstə mütləq intensiv terapiya palatasına yerləşdirilməlidir. Müalicədə tireoid hormonların sintezini və sərbəst olmasını inhibitorlayan, bu hormonların periferik toxumalara adrenergik təsir yollarını bloklayan, termogenezin normallaşmasına və bədən hərəkətinin aşağı düşməsinə gətirən dərmanlardan istifadə olunur.

Antitireoid preparatlardan çox böyük dozalarda istifadə olunur (300-400 mq propiltiourasil hər 4-6 saatdan peroral, zərurdirsə - mədə zəndü vasitəsilə və ya per rectum). Tireotoksik krizdə propiltiourasil daha bir qabiliyyətinə görə və T_4 -ün T_3 -ə transformasiyasını 1-ci tipli deyodinaza ilə blokladırır metimazol üstünlük təşkil edir. Deyodinaza, QBV T_3 məhsuldarlığını tamamlayaraq, orqanizmdə bu bioloji aktiv hormonun əsas mənbələrindən biri kimi xidmət edir. Propiltiourasilla müalicə adətən krizdən sonra aparılır. Yod tətbiq olunması fonunda QBV toxumalarında tireoid hormon ehtiyatlarının artmasına yol verilməməsi məsələsi həll olunur. Yod mənbəyi kimi ya doymuş kalium yodid məhlulundan (sutkada 2 dəfə 3 damcı), ya da lüqol məhlulundan (sutkada 2 dəfə 10 damcı) istifadə edilir. Kalium yodidin doymuş məhlulu QBV-dən qana keçən tireoid hormonların tez qarşısının alınmasına səbəb olur.

Daxil edilmiş yoddan yeni tireoid hormonların sintez olunmasının qarşısını almaq üçün yod terapiyasına başlamazdan əvvəl propiltiourasil tətbiq edilməlidir. Çünki yod yeganə vasitədir ki, eyni zamanda həm əvvəl sintez olunmuş tireoid hormonların QBV-dən çıxmasının, həm də yodlaşmış üzvi birləşmələrin sintezinin qarşısını alır. Ağır tireotoksikozlu xəstələrdə yod preparatları ilə müalicəni gecikdirmək olmaz.

Yüksək dozalarda tətbiq edilən deksametazon (per os sutkada 1 dəfə 8 mq) xəstəyə stressdən sərbəst olmaqda yardım edir, həm tireoid hormonların QBV-dən çıxmasının, həm də periferik toxumalarda T_4 -ün

T_3 -ə transformasiyasının qarşısını alır, bununla yod və propiltiourasil terapiyasının təsirini gücləndirir. Yod, propiltiourasil və deksametazonla kompleks müalicə xəstənin qanında T_3 -ün səviyyəsini 24-48 saat ərzində normallaşdırmağa imkan verir [224]. Əgər xəstədə astma və ya ürək çatışmazlığının simptomları yoxdursa β -adrenoblokatorlardan istifadə etmək olar. Bir çox hallarda propranololdan (per os hər 8 saatda 40-80 mq) istifadə olunur. Lakin daha qısamüddətli təsirə malik β -adrenoblokatorlardan istifadə edilməsi tövsiyə olunur. Əgər β -adreno-blokatorlardan istifadə əks göstərişdirsə, taxikardiyanın aradan qaldırılması üçün kalsium kanallarının inhibitorlarından, məsələn diltiazemdən istifadə oluna bilər.

Əlavə terapeutik tədbirlər dehidratasiya və hipernatriemiyanın aradan qaldırılmasından və venadaxili qlükoza məhlulunun yeridilməsindən ibarətdir. Hipertermiyaya xüsusi diqqət yetirilməlidir. Bədən temperaturunun az qalxması zamanı asetaminofendən, ya da buz paketlərindən və ya soyuq sarğılardan istifadə etmək kifayətdir. Salisilatları tətbiq etmək məsləhət deyil, qeyd edək ki, onlar T_3 və T_4 onların TBQ və transtiretinə bağlama yerlərindən sıxışdırır, qanda sərbəst vəziyyətdə yerləşən tireoid hormonlarının payının artmasına gətirib çıxarır [225]. Böyük dozalarda salisilatlar maddələr mübadiləsinin sürətinin artmasına səbəb olur. Ürək çatışmazlığı və/və ya ağ ciyər şişkinliyi əlamətləri inkişaf edərsə diuretiklər tətbiq olunmalıdır. Qulaqcıqların fibrillyasiyası olan xəstələrdə impulsların atrioventrikulyar yollarla ötürülməsini blokada etmək lazımdır.

Effektiv müalicə zamanı 1-2 gün ərzində kliniki yaxşılaşma baş verir, tam bərpayə isə 1 həftə ərzində nail olunur. Bu zaman yod və deksametazonla müalicəni dayandırmaq olar.

7.5. İRSİ QEYRİ-İMMUN HİPERTİREOZ

Bəzi ailələrdə QBV-nin autoimmun zədələnməsinin əlamətləri olmayan, irsi keçmiş autosom-dominant diffuz toksiki ur aşkar olunur [64, 230, 231]. Belə hallarda xəstəliyin səbəbi TSH-ın sintezini kodlaşdıran gendəki mutasiyadır, ona gətirib çıxarır ki, bu reseptor daima aktivləşmiş vəziyyətdə qalır. Ayrı-ayrı ailələrdə belə mutasiyaların konkret tipləri fərqli olurlar. İrsi qeyri-immun hipertireozun resessiv formaları da məlumdur. Belə halda xəstəlik uşaqlarda yalnız hər iki valideyndən patoloji dəyişmiş genin irsən keçməsi zamanı baş verir (hərçənd ki, bu zaman valideynlərdə hipertireoz olmaya da bilər). İrsi qeyri-immun hipertireoz zamanı TSH geninin mutasiyaları cinsi hüceyrələrdə baş verir [229]. İrsi qeyri-bağlanma irsi qeyri-immun hipertireozun müalicəsi total tireoidektomiya və ya ^{131}I vasitəsilə QBV toxumalarının tam dağıdılmasından ibarətdir.

7.6. ÇOXDÜYÜNLÜ TOKSİKİ UR

Çoxdüyünlü toksiki ur xəstəliyində hipertireoz uzun müddət inkişaf edən çoxdüyünlü ur nəticəsində baş verir. Bir qayda olaraq, belə patologiya bir neçə patogenetik faktorlardan birinin təsirinin nəticəsidir.

Patogenezi

Çoxdüyünlü toksiki urun patogenezinə qeyri-toksiki çoxdüyünlü urdan ayrı baxıla bilməz. Çoxdüyünlü toksiki ur zamanı QBV toxumaları struktur heterogenliyi və funksional avtonomiya kimi 2 xarakterik xüsusiyyətə malik olurlar. Bu xüsusiyyətlərin əmələ gəlməsi qeyri-toksiki urun toksiki ura keçməsinə göstərir. Bu transformasiyanın mexanizmi hələ də tam öyrənilməmişdir. Lakin, bəzi hallarda çoxdüyünlü toksiki ur zamanı aktiv düyünlərin tireositlərində TSH-1 kodlaşdıran gendə somatik mutasiyalar aşkar olunur. Belə mutasiyalar tipi bir QBV

daxilində hətta müxtəlif aktiv düyünlərdə fərqlənə bilir [231]. Çoxdüyünlü toksiki ur zamanı aktiv düyünlərin tireositlərinin 60%-də bu mutasiyalar mövcud olur. Qalan 40% tireositlərdə isə mutasiyalar G-proteinləri kodlaşdıran genlərdə aşkar olunur. Nəticədə, çoxdüyünlü toksiki ur zamanı aktiv düyünlərin tireositləri avtonom funksionallıq əldə edirlər. Yəni sistem siqnallarına reaksiya verməyərək yüksək səviyyədə tireoid hormonlar sintez edirlər [232].

Çoxdüyünlü toksiki ur zamanı radioaktiv yodla aparılan sintiqrafiya QBV toxumalarında diskret aktiv düyünlər çoxluğunu aşkar etməyə imkan verir. Bu düyünlər arasındakı toxumalarla yodun yığılması adətən zəifləşir. Ekzogen tireoid hormonların yeridilməsi aktiv düyünlər arasındakı vəzi toxumalarında yodun yığılmasında əlavə zəiflətməyə gətirmir. Lakin ekzogen TSH onun tutulmasını aktivləşdirir. Beləliklə, güman etmək olar ki, aktiv düyünlərə aid olmayan QBV toxumalarının yodu tutmasındakı zəifləmə xəstə orqanizmindəki TSH sintezinin zəifləməsi ilə əlaqədardır. Aktiv düyün toxumalarının histoloji strukturu adenomada olana bənzəyir. Bir qayda olaraq, aktiv düyünlər QBV-nin patoloji prosesə məruz qalmamış toxumalarından dəqiq ayrılırlar. Düyünlərdəki follikullar böyümüş, tireositlər isə hipertrofiya olunmuşlar. Lakin, düyün nahiyəsindəki tireoid strukturların hiperplaziyası onların funksional aktivliyinin zəif korrelyasiya edir. QBV-nin qalan hissəsinin funksiyası zəifdir, bəzən orada degenerasiya sahələri aşkar edilir. Beləliklə, patofizioloji nöqtəyi nəzərdən, çoxdüyünlü toksiki ur zamanı QBV-də eyni zamanda normal tireoid toxumalarla əhatə olunmuş, zəif və ya güclü funksional aktivliyə malik çoxsaylı adenomalar mövcud olurlar.

Kliniki şəkli

Çoxdüyünlü toksiki ur zamanı hipertireozun ifadə olunması Qreyvs xəstəliyində olduğu qədər ağır olmadığı üçün, tireotoksikozun simptomları da bir o qədər aşkar olmur. Bundan başqa, xəstələrin qanında T_4 və T_3 -ün səviyyəsi normanın yuxarı həddində olur. TSH səviyyə-

sinin az olması patologiyanın yeganə biokimyəvi göstəricisidir. QBV toxumaları tərəfindən radioaktiv yod izotoplarının tutulması sürəti də az qalxır və çox vaxt norma həddində qalır. Hipertireozun ifadə olunması çoxdüyünlü toksiki urun inkişaf etməsi səbəbindən asılıdır. Adətən, çoxdüyünlü toksiki ur xroniki qeyri-toksiki çoxdüyünlü uru olan 50 yaşdan yuxarı şəxslərdə tez-tez yod bölgələrinə görə endemik regionlarda yaşayanlarda inkişaf edir [233]. Bu patologiyaya qadınlarda kişilərə nisbətən daha çox rast gəlinir. Bəzən, çoxdüyünlü toksiki ur zamanı hipertireoz birdən, kəskin, orqanizmə böyük miqdarda yod daxil olduğundan sonra inkişaf edir. Məhz, bu yod aktiv düyünlərə artıq tireoid hormonların idarəolunmaz şəkildə sintezinə imkan verir. Bəzən isə yodun daxil olması nəticəsində əvvəllər mövcud olan gizli hipertireozun ağırlaşması baş verir. Bəzi hallarda, çoxdüyünlü ur onun fonunda inkişaf edən Qreyvs xəstəliyindən əvvəl baş verir. Bunun əlaməti çoxdüyünlü uru olan xəstənin qanında bu reseptorları stimullaşdıran aktivliyə malik RTSH qarşı autoanticisimlərin varlığı olacaqdır. Çoxdüyünlü toksiki ur heç vaxt infiltrativ oftalmopatiya ilə ağırlaşmır, əks halda mövcud olan çoxdüyünlü toksiki ur və Qreyvs xəstəliyidir.

Çoxdüyünlü toksiki ur zamanı ürək-damar xəstəliklərinə daha çox rast gəlinir. Ürək-damar sistemi zədələnmələrinin simptomatikasına taxikardiya, ürək qulaqcıqlarının fibrillyasiyası, bəzən ürək çatışmazlığı daxildir. Həmçinin, zəiflik və aşağı əzələ tonusu da müşahidə edilir, psixonevroloji dəyişikliklər nisbətən zəif nəzərə çarpırlar. Bununla belə, yüksəlmiş emosional qeyri-sabitliyə tez-tez rast gəlinir. Çoxdüyünlü toksiki ur zamanı QBV toxumalarının sıxlığı yüksək olduğundan, tənəffüs yollarının və qan damarlarının obstruksiyasına Qreyvs xəstəliyində olduğundan daha çox rast gəlinir. Vəzinin palpasiyasında çoxdüyünlü toksiki ur praktiki olaraq qeyri-toksiki urdan seçilmir. Təqribən 20% hallarda, özü də ahıl yaşlı tireotoksikozlu xəstələrdə, vəzi böyümüş olmur, lakin onun toxumaları normadan daha bərk olurlar. Çoxdüyünlü toksiki ur zamanı diaqnoz USM-də təsdiqlənir, bu xəstə-

liyi tək hiperaktiv adenomalar və Qreyvs xəstəliyindən fərqləndirməyə kömək edir.

Laborator testləmə və defferensial diaqnostikası

Çoxdüynlü uru olan bütün xəstələrdə hər il qanda TSH səviyyəsi təyin edilməlidir. Əgər bu göstəricinin azalması aşkar edilərsə, sərbəst T_4 -ün səviyyəsi də müəyyən edilməlidir (əgər bu göstərici normadırsa, onda sərbəst T_3 təyin edilir). Qan zərdabında TSH-ın səviyyəsi 0,1-0,4 mBV/l həddində olduqda hipertireozun kliniki şəkli adətən müşahidə olunmur. Bəzi hallarda funksional avtonomiyalı düyünlər mövcud olur, lakin aşkar tireotoksikoz mövcud olmur. Əgər xəstədə tireotoksikozun kliniki şəkli mövcuddursa, onda QBV-də radioaktiv yod izotoplarının yığılmasını təyin etmək lazımdır (cədvəl 7.6.1).

Cədvəl 7.6.1.

Tireotoksikoz zamanı ^{131}I izotopunun udulması

^{131}I-nin udulması	
Yüksək	Aşağı
Diffuz toksiki ur	Yarımkəskin qranulomatoz tireoiditin kəskin mərhələsi
Çoxdüynlü toksiki ur	Yarımkəskin limfomatoz tireoiditin tireotoksiki mərhələsi
QBV-nin toksik adenoması	Yodla yüklənmə zamanı diffuz toksiki ur
Xroniki limfomatoz tireoiditin tireotoksiki forması	Yod səbəbindən tireotoksikoz (yod-Bazedov fenomeni)
Xoriokarsinoma	Tireoid hormonlarla müalicə
Qabarcıq yığılı	QBV xərcənginin hormonal-aktiv metastazları
Hipofizin TSH sekresiya edən adenoması	Yumurtalıqın T_4 və T_3 sekretləyici teratoması (yumurtalıq struması)

Bu, funksional avtonomiyalı hiperaktiv düyünləri aşkar etməyə və ^{131}I üçün lazımi dozanı təyin etməyə imkan verir. Yodun izotoplarının qalxanabənzər vəzinin mənimsəməsinin sürətini çoxdüynlü toksik

urun I^{131} izotopunun köməyilə terapiyasından sonra təsirin effektivliyini qiymətləndirmək məqsədilə təkrar təyini mümkündür.

Müalicə

Çoxdüynlü toksiki uru olan xəstələrdə çox vaxt I^{131} vasitəsilə QBV-dəki aktiv düyünlərin dağıdılmasını aparırlar. Təəssüf ki, verilən yod izotopunun dozası və təsir etmə sayının müəyyənləşdirilməsi haqqında hələ də yeganə fikir yoxdur [230, 234]. Müalicə zamanı vəzidə 24 saat ərzində 12-14 mKi yığılmasına çalışırlar [53]. Toksik uru olan xəstələrin bir çoxunda yanaşı gedən ürək-damar xəstəliklərinə rast gəlindiyindən, I^{131} terapiyasına xəstədə antitireoid preparatlarla metabolik statusun normallaşmasına nail olduqdan sonra başlamaq lazımdır. Antitireoid preparatların qəbulu I^{131} terapiyasına başlamazdan ən azı 3 gün əvvəl dayandırılmalıdır. Bu təsir həyata keçirildikdən 7 gün sonra antitireoid agentlərin tətbiqi bərpa edilir. Belə yanaşma, xəstələrdə aktiv düyün tireositlərinə I^{131} şüalandırılmasının nəticələri aşkar ediləndək (adətən, 3-4 aydan sonra məlum olur) tireotoksikozun inkişafının qarşısını alır. Vəzi toxumalarındakı hiperaktiv düyünlərin sayının və ölçülərinin azalması əldə edilən terapevtik effektin ilk müsbət əlamətidir. Bu müddətdə dərmanların qəbulunu saxlamaq olar. Lakin, əgər xəstənin qanında TSH səviyyəsinin azalması müşahidə olunarsa, antitireoid terapiyanı bərpa etmək lazımdır. Belə hallarda xəstənin vəzi toxumalarına I^{131} təsirini təkrarlamaq tövsiyə olunur. Bəzi xəstələrdə kliniki aşkar hipertireozun olmasına baxmayaraq, vəzi toxumaları tərəfindən yodun tutulması sürəti aşağı qalmaqda davam edir.

Cərrahi müalicə. Əgər xəstədə hipertrofiyaya uğramış QBV tərəfindən nəfəs borusunun və boyun qan damarlarının obstruksiyası əlamətləri mövcuddursa, onda uyğun əməliyyatönu hazırlıqdan sonra tireoidektomiya aparılması mütləqdir. Vəzin böyümə dərəcəsini və obstruksiyanın dərəcəsini müəyyənləşdirmək üçün KT və ya MRT aparılmalıdır. Nəfəs yollarının obstruksiyası tənəffüs testləri vasitəsilə də qiymətləndirilə bilər. Döş sümüyü arxası nahiyədə təsbit olunmuş,

geniş yayılmış ur zamanı düyünlərə qan sızması səbəbindən xəstələrdə nəfəs yolunun obstruksiyası riski yüksək olur. Cərrahi müdaxilə yol verilməz olduqda, müalicə ¹³¹I vasitəsilə aparılır [235].

7.7. TOKSİKİ ADENOMA

Xəstədə hipertireozun üçüncü, kifayət qədər nadir, səbəbi – QBV toxumalarında bir və ya bir neçə funksional avtonom adenomaların olmasıdır. Qəbul olunmuşdur ki, normal QBV daxilində funksional aktiv şişin olması vəziyyəti “toksiki adenoma” termini ilə göstərsin. Daha çox hallarda belə şiş tək olur və palpasiya zamanı QBV toxumasında yeganə düyün şəklində aşkar olunur. Bu səbəbdən bu patologiyayı bəzən “hiperaktiv solid düyün” və ya “toksiki düyün” kimi də adlandırirlar. Lakin bəzi hallarda vəzi toxumalarında eyni zamanda bu tip 2-3 adenoma inkişaf etmiş olur.

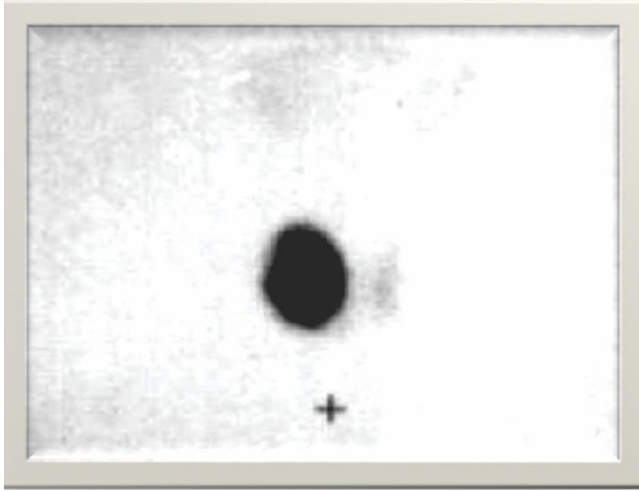
Patogenezi

Toksiki adenomalar - əsl tipik follikulyar adenomalardır. TSH-in sintezini kodlaşdıran gendə baş verən somatik nöqtəvi mutasiyalar adenoma hüceyrələrində hiperaktivliyin inkişaf etməsinin əsasını təşkil edirlər. Genin 3-cü transmembran ilgəyində amin turşuları ardıcılığının dəyişməsi səbəbindən TSH-in mutant forması daima aktiv olaraq qalır. Hətta bu reseptorun liqandı olan TSH olmadıqda belə o aktivliyini itirmir [227]. Bəzən mutasiya TSH-i TSH ilə əlaqələnmə və aktivləşmə bacarığından məhrum edir. Belə hallarda xəstədə hipotireoz inkişaf edə bilər. Toksiki adenomaların az bir hissəsində G-proteinlərin sintezinə cavabdeh olan genlərin mutasiyası baş verir. Bu hüceyrədaxili siqnal-ların ötürülməsi sisteminin daima aktiv olmasına və tireositlərin fasi-lətsiz stimulyasiyasına gətirir [232].

Kliniki şəkli

Daha çox hallarda, toksiki adenoma qanda TSH səviyyəsi aşağı olan xəstələrdə QBV toxumalarında yeganə düyün kimi aşkar olunur.

Radioaktiv izotoplarının istifadəsi ilə aparılan sintiqrafiya zamanı o güclü izotop yığılmış lokal sahə şəklində görsənir (şəkil 7.7.1).



Şəkil 7.7.1. Texnec-99m solitar toksik adenomada sintiqrafiya

İzotop yalnız adenomanın toxumasına toplanır, qalxanabənzər vəzin ətraf toxuması dəyişmir.

Çox vaxt xəstələrdə toksiki adenoma ilk dəfə 30-40 yaşında aşkar olunur, yəni bu xəstəlik toksik çoxdüynlü ura nisbətən, daha cavan yaşlı xəstələri zədələyir. Tireotoksikoz, adətən, adenomanın diametri 3 sm-dən böyük olduqda baş verir. Bu ana qədər hipertireoz xəstələrdə gizli, subkliniki xarakter daşıyır [230]. Bəzi hallarda, mərkəzi nekroz və adenoma toxumalarına qan sızması səbəbindən tireotoksikoz əlamətlərinin spontan itməsi baş verir. Belə vəziyyətdə, QBV-nin qalan sağlam toxuması bərpa oluna bilər və tireoid hormonların sintezi normallaşar. Bu hallarda sintiqramda adenoma “soyuq” sahə aşkar edilir. Adenoma toxumalarına qan sızması yerlərində kalsifikasiya inkişaf edə bilər. QBV-dəki kalsifikatlar USM vasitəsilə asan aşkar edilirlər. Onlar iri ölçülü, qeyri-düzgün formalı və QBV papilyar xərçəngindəki kalsifikatlardan fərqlənirlər. Toksik adenoma zamanı tireotoksikozun kliniki təzahürləri Qreyvs xəstəliyində olduğu kimi aydın deyildir. Xəstəlik

infiltrativ orbitopatiyanın və ya miopatiyanın inkişafı ilə müşayiət olunmur. Lakin ürək-damar sistemi tərəfindən simptomatika adətən iştirak edir. Adenoma, adətən, vizual olaraq yaxşı nəzərə çarpır və asan palpasiya olunur. Onun səthi hamardır, törəmə dəqiq məhdudlaşmışdır, toxumalar sıxdır, düyün yerini sərbəst dəyişir. Adenoma fonunda QBV-nin digər hissələrini palpasiya etmək çox çətin olur (cədvəl 7.7.1).

Cədvəl 7.7.1.

Qreyvs-Bazedov xəstəliyi və QBV-nin funksional avtonomiyasının differensial diaqnostikası

Qreyvs-Bazedov xəstəliyi	QBV-nin funksional avtonomiyası
Gənc yaş (20-40 yaş)	45-50 yaşdan yuxarı yaş qrupu
Qısa anamnez	Eutireoid urun uzunmüddətli anamnezi
50% hallarda kliniki aşkar EOP	Endokrin oftalmopatiya olur, hərçənd tireotoksikozun göz simptomları qeyd oluna bilər
Tez-tez manifest kliniki şəkli	Tez-tez oliqo- və monosimptomlu gedişi
Daha çox hallarda QBV toxumalarına qarşı anticisimlər ifraz olunur (TSH reseptoruna qarşı daha çox həssas və spesifik anticisimlər)	QBV toxumasına qarşı anticisimlər, bir qayda olaraq, iştirak etmirlər
QBV-nin sintiqrafiyası zamanı ^{99m} Tc-nin tutulmasının diffuz güclənməsi	^{99m} Tc-nin yığılmasının artmış və ya azalmış zonalarının növbələnməsi və ya “qaynar” düyünlər
Xəstələrin 30-40%-də konservativ müalicədən sonra dayanıqlı remissiya əvəz edilir	Tireostatik müalicə tireotoksikozu yalnız dərman qəbulu zamanı dayandırır, dayanıqlı remissiya üçün perspektivsizdir

Laborator göstəricilər

Laborator göstəricilərin əhəmiyyəti adenomanın funksional aktivliyindən və inkişaf mərhələsindən asılıdır. Məsələn, zərdabda tireoid hormonların konsentrasiyası normal olaraq qalır, qanda TSH səviyyəsi

aşağıdır ya da normanın aşağı sərhəddi səviyyəsindədir. Bu faktın USM-lə bərabər olması (çoxdüynlü toksiki ur istisna olunur) diaqnozun təsdiqlənməsi üçün adətən kifayət edir. Sonra palpasiya olunan düyündə radioaktiv yodun yığılmasının artması nəzərə çarpmağa başlayır. Lakin TSH sintezi zəifləməyə qədər bu artım qeyd edilmir. Əgər adenomanın ölçüləri artmaqda davam edirsə, kliniki aşkar hipertireoz inkişaf edir və xəstənin qan zərdabında tireoid hormonların konsentrasiyası artır. Adenomanın kiçik ölçülərində QBV tərəfindən radioaktiv yodun tutulması artmır. Hətta TSH sintezinin ekzogen levotiroksinlə zəifləməsi fonunda lakin düyündə yodun yığılması davam edir. Bu adenomanın tərkibindəki tireositlərdə funksional avtomiyanın olmasını göstərir. Bəzən xəstənin qanında yalnız sərbəst T_3 konsentrasiyası artır, onda T_4 səviyyəsi norma sərhədində qalır (T_3 -tireotoksikozu). Bir-birini müşayiət edən toksiki adenoma və QBV-nin karsinomasına çox nadir hallarda rast gəlinir. Qeyd edək ki, QBV-nin bədxassəli yenitörəmələri çox nadir hallarda yüksək funksional aktivliklərini saxlayırlar və kliniki aşkar hipertireoza səbəb olurlar.

Müalicə

Hiperaktiv adenomalar az hallarda kliniki əhəmiyyətli hipertireoza gətirirlər və onlardan bir çoxu bunu çox yavaş edirlər yaxud da heç etmirlər [230]. Bu səbəbdən, QBV-nin aktiv adenoması olan xəstələrin müalicəsi fərdi qaydada aparılır. Zərdabında tireoid hormonların konsentrasiyası normada olan xəstələrdə hər il qan zərdabında TSH-ın səviyyəsi təyin olunmalıdır. TSH-ın qandakı səviyyəsinin normadan aşağı düşməsi inkişaf edən hipertireozun ilk əlamətidir. Belə hallarda xüsusi müalicə üsulları tətbiq edilməlidir. QBV-nin toksiki adenomasının müalicəsi 2 üsulla aparılır: adenomanın ^{131}I vasitəsilə dağıdılması və cərrahi tireoidektomiya.

Radioaktiv yod. QBV toxumalarında hiperaktiv düyünün radioaktiv yod izotopları vasitəsilə aradan qaldırılması üçün tək düyünün olması ideal haldır. Belə hallarda praktiki olaraq bütün ^{131}I tək düyündə

yığılır və özünün ionlaşdırıcı şüalanması ilə, praktiki olaraq QBV-nin digər hissələrinə təsir etməyərək, düyün toxumalarını dağıdır. ^{131}I -nin adenoma zonasından kənarında yığılması onunla əlaqədardır ki, xəstədə TSH-ın sekresiyası azaldılmışdır və normal tireositlərin funksional aktivliyi olduqca aşağıdır. Praktikada tez-tez TSH-ın sintezinin tam dayandırılmaması baş verir. Nəticədə, xəstələrin çoxunda ^{131}I təsirindən sonra QBV-nin funksional çatışmazlığı inkişaf edir. Yaşı 18-dən yuxarı, adenomanın diametri 5 sm-dən az olan xəstələrdə ^{131}I müalicəsinə yalnız onu hipotireozun inkişafı riskinin olması haqqında məlumatlandırıldıqdan və razılığını aldıqdan sonra başlamaq olar. Belə nisbətən kiçik ölçülü adenomalar zamanı radioaktiv yodun dozası 24 saat ərzində vəzi toxumalarında 8-10 mKi ^{131}I yığılması üçün kifayət qədər olmalıdır [228]. Radioaktiv yodun qalxanabənzər vəzin toxumalarında toplanma sürətini əvvəlcədən təyin etmək yaxşıdır. Xəstə müalicədən sonra uzun müddət müşahidə altında olmalıdır, çünki hipotireozun inkişafı riski hər zaman mövcuddur. Bəzi hallarda radioaktiv yodu tətbiq etməzdən əvvəl xəstədə TSH-ın sintezini levotiroksin natrium vasitəsilə azaldırlar (100 mkVah/sut 2 həftə ərzində). Bu cür yanaşma QBV-nin sağlam hissəsində ^{131}I yığılmasını zəiflədir və hipotireozun inkişaf etməsinin qarşısını alır [234].

Cərrahi müalicə. Kliniki ifadə olunmuş hipertireozun inkişafına səbəb olmuş böyük adenomaları, bir qayda olaraq, cərrahi yolla aradan qaldırırlar. Bundan başqa, 18 yaşdan kiçik xəstələrdə də adenoma bu yolla götürülür. Çox vaxt toksiki adenomanın cərrahi müalicəsi zamanı yod preparatları ilə əməliyyatönu hazırlıq aparmağa ehtiyac olmur. Lakin, əgər xəstədə tireotoksikoz müşahidə olunursa və mübadilə proseslərinin sürəti artıbsa, o zaman adenomanı kəsməzdən əvvəl onun metabolik statusu antitireoid agentlər vasitəsilə normallaşdırılmalıdır.

7.8. YODLA İNDUKSIYA OLUNMUŞ TİREOTOKSİKOZ

Endemik uru olan şəxslərin rasionunun yodla zənginləşdirilməsi yodla induksiya olunmuş Qreyvs xəstəliyinin inkişaf etməsinə gətirə bilər. Xoşbəxtlikdən bu patologiyaya (başqa sözlə “yod hipertireozu” və ya “yod basedov xəstəliyi”,) az sayda insanda rast gəlinir. “Basedovun yod xəstəliyi” termini yalnız yodun səbəb olduğu Qreyvs xəstəliyinə aiddir, lakin tez – tez hər bir yod hipertireozunu ifadə etmək üçün istifadə olunur (cədvəl 7.8.1). QBV-də patologiyası olan, yod tireotoksikozunun inkişafına meyilli xəstələri iki qrupa ayırmaq olar [236]. Birincisi, bunlar düyünlü uru olan (düyümdə funksional avtonomiyası olan sahələr mövcuddur, qanda TSH-ə qarşı anticisimlər yoxdur) ahıl yaşlı şəxslərdir. İkincisi, artıq qanında TSH-ə qarşı stimullayıcı anticisimlər olan, diffuz urlu bir qədər gənc xəstələrdir. Beləliklə, yodla induksiya olunmuş tireotoksikoz, bir qayda olaraq, QBV-də funksional avtonomiyalı sahələri olan şəxslərdə rast gəlinir (yəni TSH konsentrasiyasından asılı olmayaraq yüksək funksional aktivliyi saxlamaq). Hipertireozun inkişaf etməsi endemik urun müalicəsində əks göstəriş deyildir. Rasionu uzun müddət yodla zənginləşdirmə zamanı, toksiki düyünlü urun inkişaf etməsi nəticəsində spontan hipertireoz hallarının tezliyi azalır [233].

Cədvəl 7.8.1.

Yodla induksiya olunmuş hipertireoz

Endemik yod çatışmazlığı olan ur zamanı yod əlavələri Eutireoid Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrə, xüsusilə də antitireoid vasitələr ilə şərtlənən remissiyada olanlara yod yeridilməsi QBV xəstəliklərinin ilkin aşkar olunduğu xəstələrə yod yeridilməsi (çox vaxt yodla hədudlarda təchiz olunmuş rayonlarda) Düyünlü qeyri-toksiki ur QBV-nin avtonom düyünü Diffuz qeyri-toksiki ur QBV xəstəliklərinin ilkin aşkar olunmadığı şəxslərə yod yeridilməsi
--

Yodla induksiya olunmuş tireotoksikoza, həmçinin, dünyanın yodla həddən artıq zəngin regionlarında da rast gəlinir [237]. Bölgələrdə az miqdarda yod istehlak edən, amma ağır yod çatışmazlığı olmadan, yod istehlakının bir qədər artımı yalnız QBV toxumalarında funksional avtonomiya ocaqları olan şəxslərdə hipertireoz əmələ gətirə bilər. Beləliklə, tərkibində yod olan dərmanların təyin olunması zamanı (bəlgəmgətirici vasitələr, rentgenokontrast preparatlar), həkim həmişə xəstədə yod tireotoksikozunun inkişaf etməsinin mümkünlüyünü unutmamalıdır, xüsusilə düyünlü urun varlığında [239, 240]. Belə ki düyünlü urun yaşlılarda üstünlük təşkil etdiyi müşahidə olunur, tireotoksikozun yodla induksiyası ağır nəticələyə bilər çünki, I^{131} qalxanabənzər vəzdə toplanması belə xəstələrdə aşağıdır, antitireoid preparatların effekti isə yavaş-yavaş inkişaf edir. Bəzən yaşlı xəstələrdə zərdabda T_3 konsentrasiyası norma sərhədində olur, o zaman ümumi konsentrasiya və T_4 konsentrasiyasının sərbəst forması artır, TSH sintezi azalır (T_4 -tireotoksikoz). Kəskin yod tireotoksikozunun inkişafının profilaktikası yüksək riskli şəxslərdə onun təzahürləri metimazol və kalium perxloratla təyinat kursunun terapiyasından ibarətdir, bir neçə həftə yodtərkibli preparatların istifadəsinə qədər başlayırlar, bir neçə həftə ondan sonra bitirirlər [238, 239].

Adətən yod-induksiyalı tireotoksikoz QBV toxumalarında funksional avtonomiyası olan şəxslərdə inkişaf edir, arabitir əvvəllər normal funksiyalı qalxanabənzər vəzisi olan xəstələrdə xəstələnmə halları müşahidə olunur. Çox vaxt yodla induksiya olunmuş tireotoksikoz tərkibində yod olan dərmanlardan imtina etdikdən sonra tez bir zamanda aradan qalxır. Zədələnməmiş QBV olan insanlarda yod induksiya edən tireotoksikozun səbəbləri hələ də naməlumdur. Hətta yodtərkibli agentlərin qəbulu dayandırıldıqdan sonra və bu mikroelementin xəstənin orqanizminə QBV toxumalarının I^{131} tutması belə aşağı olur, izotopun səviyyəsinin terapevtik effekti həyata keçirilməsi üçün lazımı qədər

toplanmasına imkan vermir. Tireoid hormonlarının məzmunu artdıqda orqanizmdə yodun artıqlığı nəticəsində orqanizmdə tioidikövhəri preparatları ilə müalicədə terapevtik effektivlik azalır. Bəzi hallarda induksiya hipertiroidoz xəstələri QBV funksional avtonomiya əlamətləri olmadan uzunmüddətli, 6-9 ay ərzində, I^{131} vəziyyə təsir üçün hazırlıq terapiyası tələb olunur. Əgər QBV-də yodun tutulması sürəti azalmışsa, amma tireositlərin effektiv parçalanması və terapevtik təsirin təzahürü üçün, I^{131} adi istifadə olunan dozəsindən artıq doza tələb oluna bilər.

Amiodaron

Amiodaron – daha çox tətbiq edilən, yodla induksiya olunmuş tireotoksikoza səbəb olan dərmanlardan biridir. Bu, III sinif antiaritmik preparatdır, tərkibində kifayət qədər çox miqdarda yodu olan agentdən ağır ürək aritmiyalarının müalicəsində çox istifadə olunur (həyati təhlükəli mədəcik aritmiyalarının müalicəsi üçün vasitələr qismində amiodaron 1985 ildən istifadəyə icazə verilmişdir). Preparatın istifadəsi ölümün kardiovaskulyar riskini azaldır və ürək çatışmazlığı olan xəstələrin sağ qalmasını artırır. Amiodaron QBV-yə kompleks təsir göstərir. Hərçənd onu qəbul edən xəstələrin çoxunda (>80%) eutireoid status saxlanılır [240]. Amiodaronun molekulyar strukturu T_4 -ə yaxındır. Amiodaron molekulunda yodun payı (kütləyə görə) 37% təşkil edir. Bunun nəticəsində standart həbdə (200 mq) 75 mq yod vardır. Bu həb orqanizmə düşdükdə, sutka ərzində ondan 6 mq yod xaric olur. Amiodaron mühüm xüsusiyyətə malikdir: preparatı orqanizmin bir sıra toxumaları (piy toxuması, qaraciyər, ağ ciyərlər, az dərəcədə skelet əzələləri, böyrəklər, ürək, beyin) aktiv toplamaq qabiliyyətinə malikdir. Amiodaronun orqanizmdəki yarımparçalanma dövrü 22-100 sutka təşkil edir. Deməli, dərmanın qəbulu dayandırıldıqdan sonra hələ uzun müddət orqanizmə yod daxil olacaq. Bundan başqa, amiodaron 1-ci və 2-ci tip deyodinazı inhibiləşdirir, eləcə də T_3 tireoid hormonlarının hüceyrə reseptorlarında bağlayıcı yerlərinə görə konkurensiya aparır.

Amiodaron tireositlərin apoptotik ölümünü birbaşa induksiya edir [241]. QBV-nin zədələnməsinə meyilli olan şəxslərdə preparat tireositlərin autoimmün zədələnməsinə səbəb olur.

Epidemiologiya. Amiodaronun qəbulu fonunda hipotireozun yayılması 6%-dən (yod istehlakı aşağı olan ölkələrdə) 13% qədərdir (yod defisiti olmayan ölkələrdə). Çox tez-tez amiodaron-induksiyalı hipotireoz qoca yaşlı qadınlarda qeyd olunur. Yüksək miqdarda tireoid peroksidazaya qarşı anticisimlər olan qadınlarda hipotireozun inkişaf riski $və/və$ ya tireoglobulinə qarşı anticisimlər kişilərlə müqayisədə 13 dəfə artır.

Amiodaron-induksiyalı tireotoksikoz terapiya qəbul edən 2-12% xəstələrdə baş verir. Amiodaron-induksiyalı tireotoksikozun inkişaf tezliyi yod təminatından asılıdır. Xəstəlik yod defisitli regionlarda üstünlük təşkil edir [242].

Kliniki şəkli. Amiodaron qəbul edən bütün xəstələrdə deyodinazların inhibiləşməsinə cavab olaraq TSH-ın sintezi artır və o, zərdabda sərbəst T4-ün səviyyəsinin artmasını (30-50%) induksiyalayır. T_3 və TSH-ın konsentrasiyası müəyyəm müddət ərzində norma həddində qalır [243]. Onları adi tireotoksikozdakı dəyişikliklərlə, adətən TSH burada depressiyaya uğrayır, səhv salmaq olmaz [244,245]. QBV funksiyasının pozulmasının risk dərəcəsi gündəlik və ya toplanmış amiodaron dozasından deyil, ərazidə yod təminatından asılıdır. Amiodaronla terapiya zamanı yodla induksiya olunmuş hipotireoz inkişaf edə bilər, xüsusilə tez-tez yodun kifayət qədər ehtiyatı olan bölgələrdə baş verir. Yodun təbii çatışmazlığı olan ərazilərdə, QBV destruktiv tiroiditəbənzər zədələnməsinin əmələ gətirdiyi, tez-tez yod-induksiyalı hipertireoz, və ya tireotoksikoz qeyd olunur. Bu zədələnmələri 1-ci və 2-ci tip amiodaronla induksiya olunmuş tireoidit adlandırırırlar [226,246]. Amiodaronla induksiya olunmuş tireotoksikoz 1-ci tip (AmİT-1) orqanizmə yodun artıq daxil olması səbəbindən inkişaf edir, yəni əslində yodla induksiya olunmuş tireotoksikozdan bəhs olunur. O, adətən, çoxdü-

yünlü ur və QBV-nin funksional avtonomiyası öncəsi fonunda baş verir, ya da QX-nin manifestlənməsinin induksiyasından bəhs edilir. Amiodaronla induksiya olunmuş tireotoksikoz 2-ci tipə (AmİT-2) daha tez-tez rast gəlinir və amiodaronun tireositlərə birbaşa toksiki təsiri ilə şərtlənir. Nəticədə, destruktiv tireotoksikozla və gedişin ona xas olan fazalanması ilə spesifik tireoidit inkişaf edir. Amiodaronla induksiya olunmuş tireotoksikoz bu dərmanla terapiya kursunun həm əvvəlində, həm də müalicədən bir neçə il sonra aşkar oluna bilər. Çox vaxt amiodaronla induksiya olunmuş tireotoksikozun inkişafının əlaməti ürək-damar sistemi xəstəliyinin kəskinləşməsi ola bilər. Amiodaron qəbul edən xəstələrdə tireotoksikozun inkişafının əlamətləri: aparılan terapiyaya və bu fonda (durğunluq ürək çatmamazlığının progressivləşməsi) hemodinamikanın pisləşməsinə taxiaritmiyanın refrakterliyidir. Kardialxarici təzahürlərə: bədən kütləsinin azalması, tremor, əzələ zəifliyi, subfibrillitet aiddir. Başlanan tireotoksikoz vaxtında aşkar olunarsa ciddi ağırlaşmalardan qaçmaq olar. Onun əsas əlaməti qanda TSH-ın konsentrasiyasının sürətlə azalmasıdır. Bu səbəbdən amiodaronla müalicə zamanı zərbdə TSH-ın konsentrasiyası mütəmadi olaraq təyin edilməlidir. Hələ ilk əlamətlər zamanı tirostatiklərlə profilaktiki müalicəyə başlamaq lazımdır. Belə taktika ağır kəskinləşmələrin qarşısını almağa imkan verir.

Diaqnostika. QBV disfunksiyasının yüksək inkişaf riskini nəzərə alaraq, QBV funksiyasını müayinə etmək üçün amiodaronun (bir dəfə və ya daimi antiaritmik terapiya) təyin edildiyi ürək aritmiyası olan xəstələr üçün tövsiyə olunur [247, 248]. Ürək ritminin Amiodaronla induksiya olunmuş tireotoksikozu olan bütün xəstələrin qanında TSH-ın səviyyəsi azalır. Adətən, sərbəst T_4 -ün konsentrasiyası artır, T_3 -ün səviyyəsi isə digər mənşəli tireotoksikozlarda olduğundan aşağı ola bilər. Tireoid hormonların konsentrasiyasındakı dəyişikliklərin bu xarakteri deyodinazaların təsiri altında T_4 -ün T_3 -ə transformasiyasının amiodaronla bloklanması ilə əlaqədardır. Əgər ultrasəs dopplerografi-

yaşı QBV-də qan cərəyanının güclənməsini və vəzinin hipertrofiyası fonunda onun toxumalarının hipervaskulyarizasiyasını aşkar edirsə, tireotoksikozun səbəbi yəqin ki, yodla induksiya olunmuş tireotoksikozdur. Destruktiv tireoidit zamanı vəzinin ölçüləri adətən dəyişmir, qan cərəyanının həcmi isə normada və ya azalmış olur [249-251]. Amiodaron qəbul edən xəstələrə (bir dəfə və ya daimi aritmiya əleyhinə terapiya) tireotoksikoz aşkar olunduğu halda tireotoksikozun amiodaron-induksiyalı tipini dəqiqləşdirmək üçün QBV stinqrafiyası təyin olunur. QBV RFP aşağı mənimsəməsi əksər hallarda II tipli amiodaron-induksiyalı tireotoksikozun varlığını təsdiq edir. QBV RFP düyünlü törəmələr yerlərində yüksək mənimsəmə ilə qeyri-bərabər paylanması I tip amiodaron-induksiyalı tireotoksikozun varlığını sübut edir [251-254]. Amiodaronla induksiya olunmuş tireotoksikozun differensial diaqnostikası cədvəldə öz əksini tapmışdır (cədvəl 7.8.2).

Cədvəl 7.8.2.

**Amiodaronla induksiya olunmuş I və II tip
tireotoksikozun differensial diaqnostikası**

	I tip		II tip
Tireoid patologiya	Çoxdüyünlü toksiki ur	Latent Qreyvsh (Bazedov) xəstəliyi	Yoxdur
Patogenez	Yodun tutulmasının artması hesabına tireoid hormonların artıq sintezi		Destruktiv tireoidit nəticəsində artıq tireoid hormonların sərbəst edilməsi
Xarici təzahürlər	Düyünlü ur	Diffuz ur, urun olmaması da mümkündür	QBV-nin ölçüləri böyüməyib
QBV natrium pertexnetatının tutulması	Aşağı, normal və ya yüksəlmiş		Aşağı

USM	Bir və ya bir neçə düyünlü yenitörəmə	Həcmnin diffuz böyüməsi	Normal şəkil
Rəngli doppler kartlaması	Qan cərəyanı normaldır yaxud artmışdır		QBV-dəki qan cərəyanı azalıb
QBV-yə qarşı AT	Yoxdur	İştirak edir	Bir qayda olaraq, yoxdur
Müalicə	Tionamidlər və kalium perxlorat		Qlükokortikoidlər

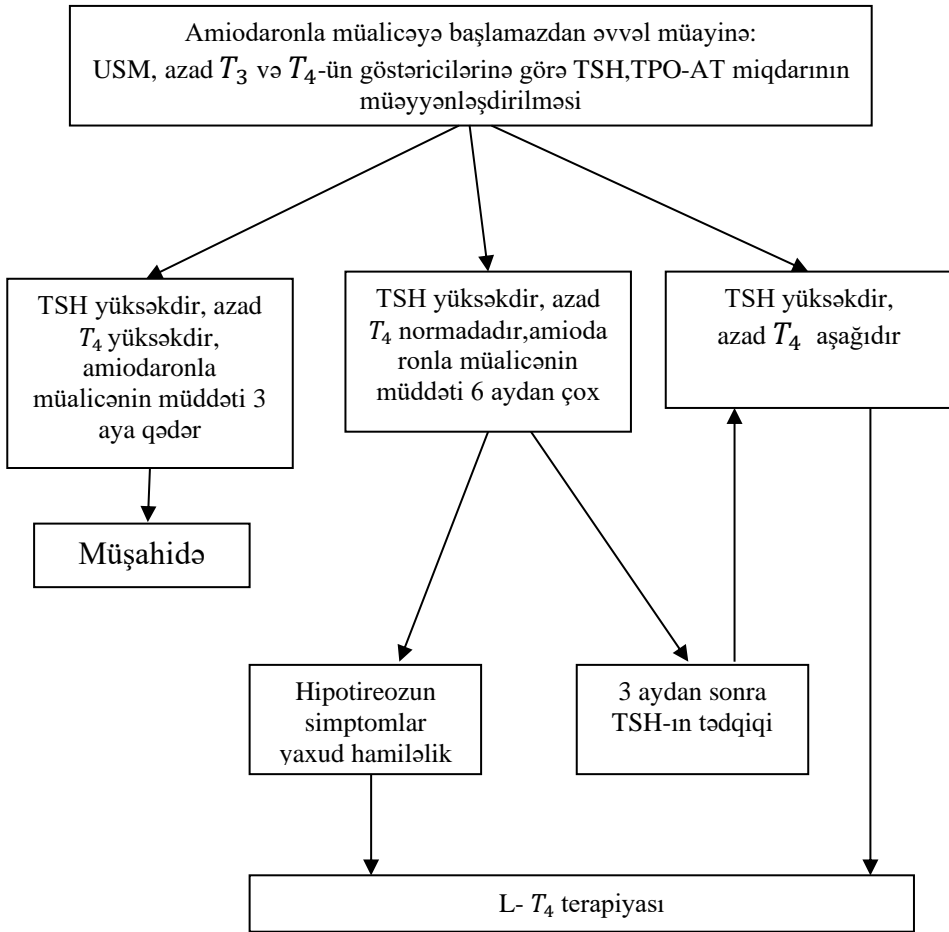
Müalicə. Əgər bu mümkündürsə, amiodaronla müalicə dərhal dayandırılmalıdır. Əgər tireotoksikozun səbəbi tireoiddirsə, onda bir müddətdən sonra QBV-nin funksiyasının öz-özünə normallaşması mümkündür.

Xəstələrə, I tip amiodaron induksiya tireotoksikoz təsdiq edildikdən sonra tireoid statusunu normallaşdırmaq üçün tireostatik terapiyaya başlamaq tövsiyə olunur. Ənənəvi olaraq yüksək dozalarda tionamidlərdən istifadə olunur: tiamazol - 40 – 60 mq/sut və ya propiltiourasil 200 – 600 mq/sut [251, 255, 256].

II tip amiodaronin duksiya tireotoksikoz sübut olunmuş xəstələrdə tireoid statusunun normallaşması üçün qlükokortikosteroid terapiyasına başlanılmalıdır. Yüngül gedişli tireotoksikozda dinamik müşahidə mümkündür. Ağır gedişlidə 7–12 həftə ərzində qlükokortikoidlər (gündə 20-80 mq) təyin olunur. Qlükokortikoidlərin daha erkən müddətdə (2-3 həftə sonra) ləğv edilməsi tireotoksikozun residivinə aparır [256-258]. Amiodaron-induksiya tireotoksikozun qarışıq formalarında, həm də xəstəliyin tipinin təyini çətinlik törətdikdə, tionamidlərlə yanaşı qlükokortikoidlər təyin etmək tövsiyə olunur [256, 258].

Aşkar kliniki yaxşılaşma zamanı qlükokortikoidlərin qəbulunu 4-6 həftədən sonra dayandırmaq olar. Yodla induksiya olunmuş hipertireoz zamanı kalium perxloratla müalicə (1-2 həftə ərzində gündə 2 dəfə 500 mq) effektiv olur. Lakin bu birləşmənin böyrəklər və ilik üçün

kifayət qədər yüksək toksikliyi onun uzun müddət qəbuluna imkan vermir [244, 260]. Aparılmış tədbirlərə baxmayaraq, qeyri-stabil vəziyyətdə qalan və ya ürək xəstəlikləri olan xəstələrin daima amiodaron qəbul etməsi tələb olunduğundan, onlarda tireoidektomiya aparılması tövsiyə olunur. Destruktiv tireoiditlə əlaqədar tireotoksikozu olan xəstələrdə QBV-nin zədələnməsi aradan qaldırıldıqdan sonra amiodaron qəbul etməsini bərpa etmək haqqında yeganə fikir yoxdur. Hərçənd ki, belə bərpa olunmanın bir çox hallarda tireotoksikozun residivinə gətirməməsi haqqında məlumatlar mövcuddur (şəkil. 7.8.1, 7.8.2) [226, 259].



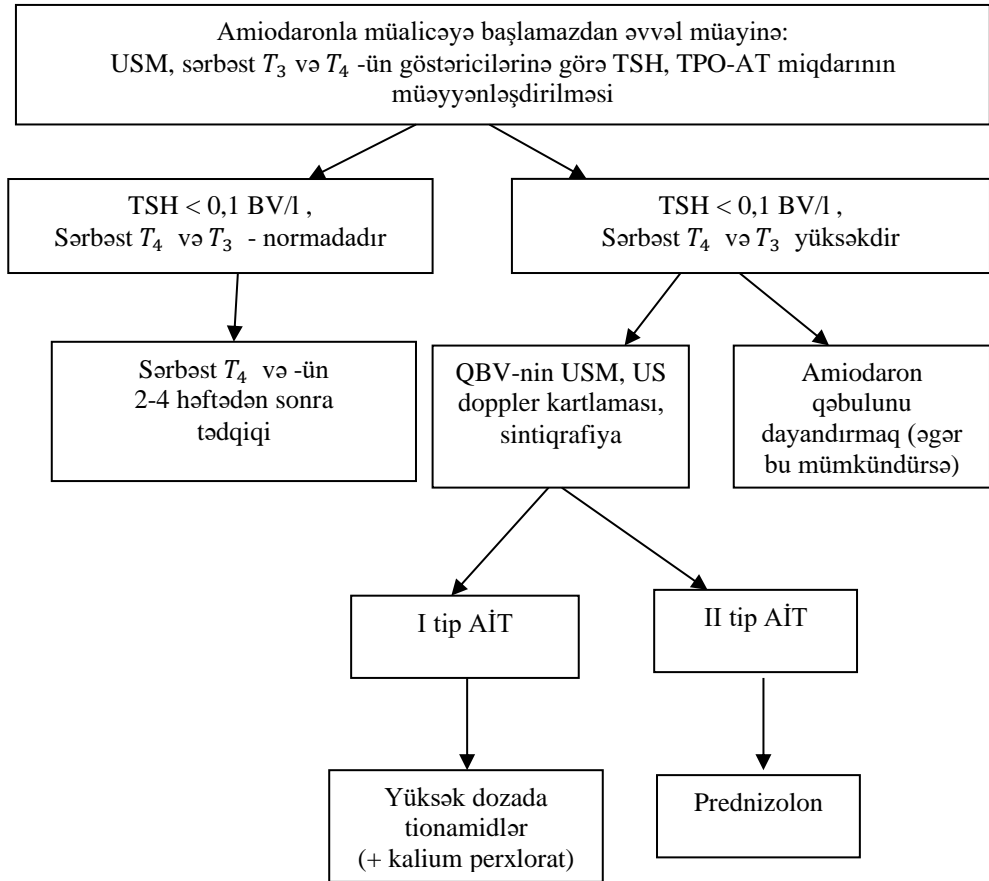
Şəkil 7.8.1. Amiodaronla induksiya olunmuş hipotireozun diaqnostikası və müalicəsi

Amiodaron-induksiyalı tireotoksikozu olan xəstələrə aparılan müalicənin qeyri-effektivliyində və ürək-damar patologiyasının dərinliyində tireoidektomiya həcmində, seçim üsulu olaraq, cərrahi müalicə nəzərə alınması tövsiyə olunur [261-265].

Hiperfunksiyalı QBV toxumasının destruksiyası yolu ilə tireotoksikozun müalicəsi məqsədilə radioaktiv yodla terapiya aparılması amiodaron-induksiyalı I tip tireotoksikozda medikamentoz terapiyanın qeyri-effektivliyində davamlı hipotireoid vəziyyətinə nail olmaq; tireostatik preparatların qəbulu mümkün olmadıqda; həyati göstərişlərə əsasən amiodaron qəbulu zəruri olduqda; konservativ müalicə və xəstəyə müşahidə üçün şərait olmadıqda [256] tövsiyə olunur. Medikamentoz terapiyanın qeyri-effektivliyinin səviyyəsi tireostatik preparatlarla fasiləsiz terapiyadan sonra 6-12 həftə ərzində təsdiq olunmuş eutireozla tireotoksikozun residivinin inkişaf etməsi sayılır. Tireostatik preparatların qəbulunun qeyri-mümkünlüyü xoşagəlməz yan təsirlərin leykopeniya, allergik reaksiyalar varlığı ilə şərtləndirilir –. RYT texnoloji proseslərin kompleksinin, öz aralarında qarşılıqlı əlaqənin icrasını təmin edir və növbəti texnologiyalara daxildir: ilkin müayinə, venadaxilinə RFP administrasiyası ilə radionuklid diaqnostika, RFP hazırlanması, RYT ilə RFP peroral daxil edilməsi, dozimetrik müşayiətçilərin texnologiyası (RYT dozimetrik planlaşdırılması, RYT zamanı xəstələrin şüalanmasının real dozalarına nəzarət, xəstələrə radiasion nəzarət, personala və binaların RYT şöbələrinə radiasion nəzarət). Radioaktiv yodla terapiyanın effektiv aparılması üçün stinsiqrafik şəklin diffuz və ya ocaqlı xarakterli göstəricilərinə görə RFP-Tcm⁹⁹ (natrium pertexnetat) yüksək tutulması vacibdir. I¹³¹ müalicəyə əks göstəriş hamiləlik və ana südü ilə əmizdirməkdir.

Antitireoid preparatları ilə hazırlıq çərçivəsində RYT I tip amiodaron induksiyalı tireotoksikozlu ağırlaşmaların inkişaf riskinin qrupundan olan, tireotoksikozun kəskinləşməsi ilə əlaqədar xəstələrdə medikamentoz terapiyanın keçirilməsi tövsiyə olunur, hər hansı bir yanaşı

xəstəliyin medikamentoz müalicəsi I^{131} daxil edilməzdən əvvəl optimallaşdırılmalıdır [6, 266]. Tireotoksikozun kəskinləşməsilə əlaqədar olan, ağırlaşmaların inkişafının risk qrupuna, ağır simptomları olan xəstələrin aid edilməsi təklif olunur və ya laborator tədqiqatlarının göstəricilərinə əsasən sərbəst T_4 səviyyəsinin referens intervalının yuxarı sərhədinə nisbətən 2-3 dəfə artması, ürək-damar pozğunluqları olan xəstələr, EOP. Bir sıra situasiyalarda (aqranulositoz, leykopeniya, allergik reaksiyalar) RYT hər hansı bir hazırlıqsız təyin oluna bilər.



Şəkil 7.8.2. Amiodaronla induksiya olunmuş tireotoksikozun diaqnostikası və müalicəsi

Nəzarət məqsədilə RYT sonra birinci 1-2 aylar ərzində sərbəst T_4 və sərbəst T_3 səviyyələrinin təyini tireotoksikozun saxlanıldığı halında – 4-6 həftə intervalla nəzarətin davam etdirilməsi sərbəst T_4 və sərbəst T_3 səviyyələrini təyin etməklə; tireotoksikozun saxlanıldığı halında – 6 aydan sonra RYT təkrar keçirilməsi tövsiyə olunur. Əgər hipotireoz erkən müddətə (4-6 həftə) RYT sonra inkişaf edirsə, o tranzitor xarakter daşıya bilər və ondan sonra tireotoksikoz yenidən davam edə bilər [195, 267]. Rekombinant insan TSH-un AİT xəstələrinin RYT hazırlanması çərçivəsində stimulyasiyaya istifadə olunması tövsiyə olunmur [268, 269].

Amiodaron qəbul edən xəstələrdə, subklinik hipotireoz aşkar olunduqda, Levotiroksinlə terapiyanın təyin edilməsindən, ürək-damar sisteminin vəziyyətinin pisləşməsinin mümkünlüyünün səbəbilə çəkinmək lazımdır. Aşkar olunmuş hipotireoz amiodaron terapiyasının dayandırılması üçün göstəriş deyildir. Amiodaron qəbul edən xəstələrdə, manifest hipotireoz aşkar olunduqda, normal tireoid statusunun saxlanılması məqsədilə, levotiroksin terapiyası təyin edilir. Natrium levotiroksinlə müalicənin effektivliyinin məqsəd meyarları aşağıdakılardır: TSH səviyyəsinin normallaşması, sərbəst T_4 konsentrasiyasının normal dəyərlərin yuxarı sərhədində saxlanılması. Natrium levotiroksinin dozaları adidən çox ola bilər, çünki amiodaron – T_4 -ün T_3 -ə konversiyasının inhibitorudur. Amiodaron qəbul edən xəstələr, - onlar ağır kardial xəstəlikləri olan xəstələrdir, levotiroksinlə terapiyanı böyük olmayan dozalardan başlayır (səhər boş mədəyə 12,5-25 mkq) və dozanı 4-6 həftə intervalla artırır. Sonralar TSH səviyyəsinin monitorlanmasını 3 ayda 1 dəfə keçirmək zəruridir [270].

7.9. TİREOTROP HORMONUN ARTIQ SEKRESİYASI İLƏ ƏLAQƏLİ HİPERTİREOZ

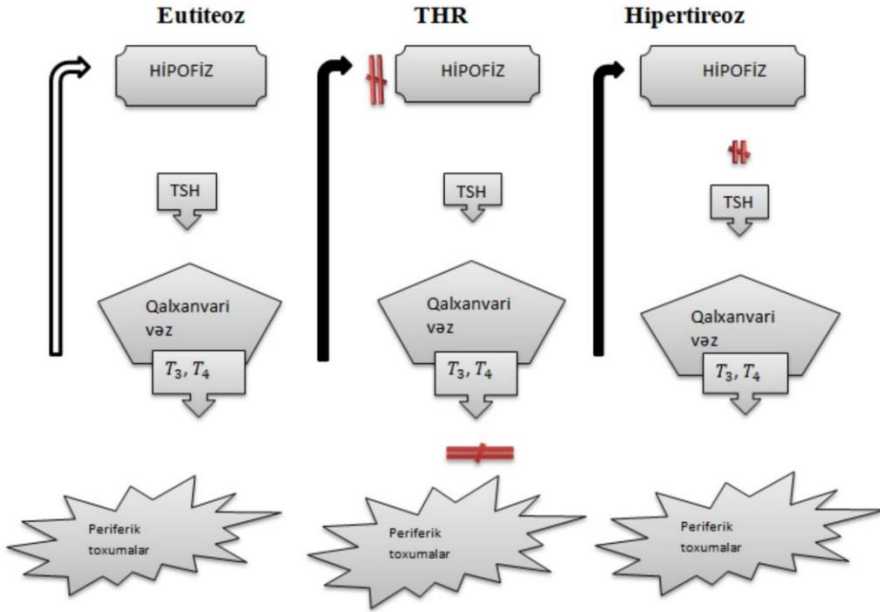
TSH-ın artıq sintezi olduqca nadir hallarda hipertireozun yeganə səbəbi olur. Lakin, hipofizin TSH-sintez edən hüceyrələrindən baş verən şişlər zamanı belə hallar müşahidə oluna bilər. Xəstələrdə kliniki təzahürünə görə Qreyvs xəstəliyini xatırladan və QBV-nin diffuz böyüməsi və tireotoksikozla xarakterizə olunan xəstəlik inkişaf edir. Bu səbəbdən, tireotoksikozun kliniki şəkli olan xəstənin qanında TSH-ın konsentrasiyasının izah olunmaz səbəbdən artması həkimin diqqətini cəlb etməlidir. Tireotrop hormonun artıq sekresiyası ilə əlaqəli hipertireozun diaqnostikasında onu nadir xəstəlik olan tireoid hormonlara qarşı irsi rezistentlikdən diferensasiya etmək lazımdır [271, 272].

7.10. TİREOİD HORMONLARA QARSI REZİSTENTLİK SİNDROMU

Bəzi hallarda tireoid hormonlara qarşı irsi rezistentliyi olan xəstələrin hipofizar-hipotalamus sisteminin hüceyrələri periferik toxuma hüceyrələrinə nəzərən bu hormonlara qarşı daha az həssas olurlar [271, 272] 7.9.1. sxemində normada və hipertireoz xəstələrində hipotalamo-hipofizar oxun tireoid hormonlarına rezistentliyi vəziyyəti göstərilmişdir. Nəticədə bu xəstələrdə hipertireozun tipik kliniki şəkli taxikardiya, yüksək əsəbilik, ur, qanda sərbəst T_4 -ün konsentrasiyasının artması (cədvəl. 7.10.1) inkişaf edir.

Amma, onlarda hipertireozun səbəbi TSH artıq ifrazı ilə əlaqədar olduğundan, tireotoksikoza baxmayaraq, qanda onun səviyyəsi artır. Bu qrup xəstələrdə kliniki şəkil o qədər də tireoid hormonların artıq olması ilə deyil, onların periferik toxumalara pözülmüş təsiri ilə əlaqəlidir. Bu səbəbdən onlarda antitireoid preparatlarla deyil, ekzogen tireoid hormonlar və ya onların analoqları və β -adrenoblokatorlarla müalicə apa-

rıla bilər. Klinik şəklin səbəbini aşkar etmək üçün anamnez məlumatları, xüsusilə də xəstənin ailəsində patologiyanın irsi keçməsi hadisələrinin olması hərtərəfli öyrənilməlidir (tireoid hormonlara qarşı rezistentlik autosom-dominant yolla irsən keçir).



Sxem 7.10.1. Tireoid hormonlarına rezistentlik (THR) ilə sağlam şəxslərdə və hipertireoz xəstələrində hipotalamo – hipofizar – tireoid oxunun vəziyyəti

Hipofizin tireoid hormonlarına rezistentliyi əks əlaqə mexanizminin reallaşmasına mane olur, və buna görə THR olan xəstələrdə, T_4 və T_4 yüksək konsentrasiyasına baxmayaraq, TSH sekresiyası tormozlanmayır. Hipertireozda qanda T_3 , T_4 analogi səviyyələri TSH sekresiyasını tamamilə blokada edir. Bu fərqlər və TSH-ı qeyri-adekvat sekresiyası termini əks etdirir ki, bu həm THR, həm də hipofizin TSH – sekresiya edən adenomalarına aiddir. Klinik nöqtəyi nəzərdən THR-ı generalizə

olunmuş və hipofizar formalara bölmək olar. Hipofizar forma periferik əlamətlərə və hipertireozun simptomlarına malikdir.

Cədvəl 7.10.1.

Tireoid hormonlarına qarşı rezistentlik sindromunun klinik əlamətləri

Klinik əlamətlər	Tezlik, %
Ur	65-95
Taxikardiya	50-80
Emosional pozğunluqlar	73
LOR-orqanlarının tez-tez residivləşən xroniki infeksiyaları	47
Diqqətin konsentrasiyasının pozulması	45
Sümük yaşının ləngiməsi	29-47
Tüklərin tökülməsi	21
Alçaq boy	18-26
İntellektin azalması	35-50

7.11. XORİONİK QONADOTROPİN SƏBƏBLİ HİPERTİREOZ

Ümumi məlumat

İnsan xorionik qonadotropini qlikoproteid heterodimerdir. O, TSH-ın, lüteinləşdirici və follikul stimullaşdırıcı hormonun tərkibinə daxil olan α -subvahidindən və öz strukturuna görə TSH-ın β -subvahidinə oxşar spesifik β -subvahidindən ibarətdir. Nəticədə, xorionik qonadotropin TSH-lə birləşmə və onu aktivləşdirmə imkanına malikdir. TSH-a nəzərən xorionik qonadotropinin bioloji effektivliyi belədir ki, bu hormonun 1 BV-si aktivliyinə görə 0,7 mkBV TSH-a bərabərdir. Qanda xorionik qonadotropinin yüksək konsentrasiyası zamanı QBV-nin diffuz böyüməsi, zərdabda sərbəst T4-ün səviyyəsinin artması və TSH sintezinin zəifləməsi baş verə bilər. Oxşar dəyişikliklər normal hamiləliyin I üçaylığında müşahidə olunur və keçici tireotoksikoz (və ya hipertireoz) adlandırılır.

Hamilələrdə keçici tireotoksikoz

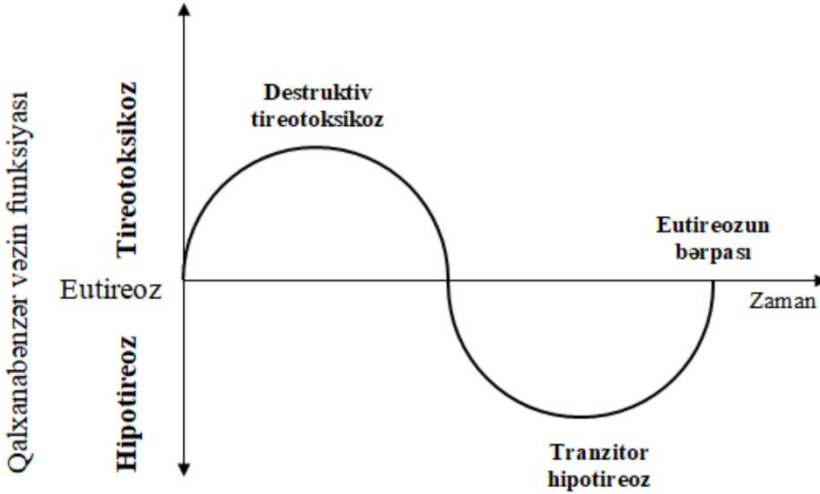
Normal hamiləliyin I üçaylığının sonunda, QBV-nin xorionik qonadotropinlə stimullaşdırılması səbəbindən, tireoid hormonların sintezinin fizioloji artmasının kəskin təzahür etməsi bu terminlə ifadə olunur. Bu zaman qanda bu hormonun konsentrasiyası 100 000 – 200 000 BV/l həddinə çatır. Xorionik qonadotropinin səviyyəsinin bu cür artması çox vaxt əkiz hamiləlik zamanı müşahidə olunur və tez-tez qarşısız alınmaz qusma ilə ağırlaşır [273, 274]. Habelə, daha çox hallarda patologiya məhdud müddətdə baş verir və tezliklə öz-özünə keçir. Lakin, bəzi hallarda bir neçə həftə ərzində propiltiourasil (sutkada 100 mq-yə qədər) qəbuluna göstəriş olur. Hamilələrdə keçici tireotoksikozu Qreyvs xəstəliyi nəticəsindəki hipertireozdan fərqləndirmək məqsədilə, xəstənin qanında TSH-a qarşı autoanticisimlərin olmasını və səviyyəsini təyin etmək lazımdır.

Trofoblast şişləri ilə əlaqəli hipertireoz

Bəzən hipertireoz xoriokarsinomanın, yumurtalıqların metastazlaşan embrional karsinomasının ağırlaşması kimi də inkişaf edir [226]. Buna, göstərilən şiş hüceyrələrinin müxtəlif dərəcədə xorionik qonadotropinin qlikozalaşmış molekulalarını sintez etməsi səbəb olur. Onlar tireositlərdə TSH-la birləşərək QBV-ni stimullaşdırırlar [275]. Bəzən kliniki aşkar tireotoksikoz inkişaf edir. Daha çox hallarda kliniki şəkil yüngüldür və ya olmur, QBV-nin böyüməsi az nəzərə çarpır, yalnız laborator testlərin nəticələri hipertireoid statusu göstərir. Sərbəst T_4 və/və ya T_3 -ün zərdabdakı qatılığı normadan yüksək, TSH-ın səviyyəsi isə aşağı olur. Xorion epitelioma ehtimalı hipertireozlu və amenoreyalı qadınlarda həmişə nəzərə alınmalıdır: xorion epitelioma, bir qayda olaraq, uşaqlığın və uşaqlıq borularını, yumurtalıqların tam cərrahi çıxarılması yolu ilə müalicə olunur.

7.12. KEÇİCİ TİREOTOKSİKOZ

Keçici tireotoksikozu Qreyvs xəstəliyi və ya digər səbəblərdən baş vermiş sabit tireotoksikozdan fərqləndirmək lazımdır. Bir qayda olaraq, keçici tireotoksikoz tireositlərin bir hissəsinin parçalanması ilə əlaqədardır. Buna görə də, belə formalı patologiya gözlənilmədən baş verməsi və nisbətən qısa ömürlüyü ilə xarakterizə olunur (şəkil. 7.12.1). Keçici tireotoksikozdan sonra çox vaxt QBV-nin funksiyasının bərpa olunması dövrü ya da onun çatışmazlığının inkişaf etməsi (müvəqqəti və ya daimi) baş verir.



Şəkil 7.12.1. Destruktiv tireotoksikozun təbii gedişi

Keçici tireotoksikozun daha çox rast gəlinən səbəbləri aşağıdakılardır:

- Keçici tireotoksikozun autoimmun formaları (Haşimoto tireoiditi). Xəstəlik çox vaxt, QBV-də mövcud iltihabi ocaqların aşkar əlamətləri olmadan keçir və bəzən onu “susqun” ya da “ağrısız” adlandırırlar. Tireoiditin bu forması zamanı rast gəlinən QBV toxumlarının

limfositar infiltrasiyası səbəbindən onu həmçinin limfositar tireoidit və ya haşitoksikoz kimi də adlandırırlar. Bəzən limfositar tireoiditdə palpasiya zamanı QBV toxumalarının ağırlılığı aşkar olunur.

- Virus infeksiyaları ilə bağlı, tireoiditlərin müxtəlif formaları: yarımkəskin tireoidit, de Kerven tireoiditi, qranulomatoz tireoidit. Tireoiditin bu formasında QBV toxumalarının ağırlı olması əsas əlamətdir.

- Kəskin bakterial və göbələk tireoiditlər. Tireoiditin bu formaları nadir hallarda tireotoksikoza səbəb olurlar, daha çox hallarda QBV toxumalarının kəskin iltihabının lokal simptomatikası üstünlük təşkil edir.

- Dərman tireoiditləri. Çox vaxt belə tireoidit amiodaronla müalicə nəticəsində inkişaf edir. Lakin, həmçinin litium duzları və bəzi kinazaların inhibitorları (məsələn, sanitinibom) ilə müalicə zamanı da baş verə bilər [276]. Daha ətraflı tireoiditlər fəslində baxılmışdır.

Autoimmun Haşimoto tireoiditi nəticəsində keçici tireotoksikoz

Autoimmun Haşimoto tireoiditi zamanı keçici tireoiditlə müşayiət olunan 2 forma patologiyaya müşahidə olunur. Birincisi, ağrısız tireoidit – bu zaman, tireotoksikozun simptomatikası üstünlük təşkil edir, lakin yüngül xarakter daşıyır. Az hallarda daha kəskin, ağırlı variantına rast gəlinir. Patohistoloji olaraq Haşimoto tireoiditi QBV toxumalarının həm diffuz, həm də lokal limfositar infiltrasiyası ilə aşkar olunur. Habelə, fibroz ocaqları və vəzi toxumalarının follikulyar strukturunun pözulması da mövcud olur.

Ağrısız autoimmun tireoidit zamanı tireotoksikoz

Tireoiditin bu tipi doğuşdan sonra yaxud spontan inkişaf edə bilər. Doğuşdan sonrakı tireoidit daha çox rast gəlinən tiptir. Onun patogenezi Qreyvs xəstəliyinin doğuşdan sonrakı dövrdəki ağırlaşmalarının patogenezinə oxşayır, yəni bu dövrdə QBV toxumalarının autoimmun zədələnməsinin aktivləşməsi ilə təyin olunur. Doğuşdan sonrakı tireoiditlə xəstələnmə halları dəyişkəndir və bütün doğuş

keçirmiş qadınların 10%-ə qədərini əhatə edir, təqribən 30% TPO qarşı anticisimləri olan xəstələrdə və tip1 şəkərli diabeti olan əksər qadınlarda rast gəlinir [277]. Hamiləlikdən əvvəl qanında TPO-ya qarşı anticisimlər olan qadınlar doğuşdan 3, 6 və 12 ay sonra mütləq QBV-nin funksiyasının vəziyyətini müayinə etdirməlidirlər. HLADR3 və HLADR5 qaplotipləri olan qadınlar doğuşdan sonrakı tireoiditə daha meyillidirlər [278]. Autoimmün tireodit nəticəsində tireotoksikoz kliniki olaraq doğuşdan sonrakı tireoditə bənzəyir və xəstələrdə Haşimoto xəstəliyinin klassik təzahürlərinin və hipotireozun ilk əlamətlərinin inkişaf etməsindən bir qədər əvvəl müşahidə olunur.

Ağrılı autoimmün tireoidit zamanı tireotoksikoz

Autoimmün tireoiditli bəzi xəstələrdə QBV toxumalarında ağrı ocaqları aşkar edilsədə, belə vəziyyətlərə nadir hallarda rast gəlinir. Bu ocaqlar çox vaxt birtərəfli olur və QBV-nin bütün aktiv toxumaları dağılmayana qədər tez-tez residivləşirlər.

Autoimmün tireoidit zamanı keçici tireotoksiozun klinik şəkli. Keçici tireotoksikozlu xəstələrin təqribən 75%-i əsəbilik, ürək döyüntüləri, həyəcanlılıq kimi birdən baş vermiş simptomatikası olan qadınlardır. Doğuşdan sonrakı tireotoksikoz zamanı simptomatika adətən doğuşdan 3-6 ay sonra inkişaf edir. Lakin o qədər yumşaq xarakter daşıyır ki, uşağa qulluq qayğılarına tutulmuş qadın sadəcə olaraq bunları hiss etmir. Tireotoksikozun əlamətləri ilk təzahüründən 1-2 ay sonra yox olur, lakin tezliklə hipotireozun simptomları əmələ gələ bilər.

Beləliklə, doğuşdan sonrakı tireoidit zamanı bir çox qadınlar ümumiyyətlə tireotoksikozun əlamətlərini hiss etmirlər və həkimə gec müraciət edirlər. Lakin, tireotoksikozun simptomatikası qeyd olunarsa, müayinə zamanı tireoid hormonların artıqlığının əlamətlərini müəyyən etmək olar. Daha tez-tez taxikardiya üstünlük təşkil edir. Qreyvs xəstəliyi üçün xarakterik olan infiltrativ orbitopatiya və dermatopatiyalar müşahidə olunmur. QBV-nin ölçüləri adətən dəyişmir, lakin Haşimoto

xəstəliyi xroniki xarakter daşıyarsa onda toxumalar normadan daha qalın olurlar.

Diagnostika. Haşimoto xəstəliyi zamanı tireotoksikoz az ifadə olunur və TSH-ın sintezi və qan zərdabında sərbəst T_4 -ün artması dərəcəsindən asılıdır. Çox vaxt xəstənin qanında TPO-ya qarşı anticisimlərin səviyyəsi yüksək olur. Tipik gedişdə iltihabın sistem əlamətləri olmur, EÇS normada ya da normaya yaxın olur. USM zamanı QBV toxumalarının strukturunun heterogenliyi aşkar olunur. Autoimmun tireoidit üçün tipik əlamət QBV toxumalarında yığılan radioaktiv yod izotoplarının udulmasının əhəmiyyətli dərəcədə azalmasıdır. Müayinə müalicəyə başlamazdan əvvəl aparılır. Tipik əlamət QBV toxumasında toplanmış, radioaktiv yod izotoplarının mənimsənilməsinin əhəmiyyətli dərəcədə azalmasıdır. Səbəbi TSH sekresiyasının azalması səbəbindən təkcə vəzinin supressiyası deyil, həm də aktiv tireositlərin əhəmiyyətli hissəsinin pozulmasıdır. Hipotireoz fazasının olması, QBV toxumalarında tireoqlobulinin səviyyəsinin cüzi azalması ilə bağlıdır və tiroksinin normal sintezi üçün vacibdir. Tireoqlobulinin sintezi qalan tireositlərin aşağı aktivliyinə görə zəifləyir.

Xəstəliyin gedişi

Tipik hallarda tireotoksik fazanın müddəti 1-2 ay arasında dəyişir. Təqribən xəstələrin yarısında sonra eutireoid status bərpa olunur və daha itmir. Xəstələrin digər yarısında hipertireoz hipotireozla əvəz olunur. Hipotireoid fazası adətən 2-9 ay davam edir. Bəzən o da eutireoid statusa qayıdıqla nəticələnir, lakin çox vaxt xəstədəki hipotireoz tədricən artır və bir neçə ildən sonra daimi olur [279]. Xəstələrin təqribən 1/3-də vaxt keçdikcə ur əsasən tireoid hormonlarına qarşı yüksək anticisim səviyyəsi olan şəxslərdə inkişaf edir. Ayrı-ayrı hallarda, eutireoid statusun bərpa olunmasından bir neçə ay və hətta il sonra tireotoksikozun residivi müşahidə oluna bilər. Bu xüsusilə hamiləlikdən sonra tez-tez baş verir.

Müalicə

Autoimmun tireotoksikozun tireotoksiki fazasında adətən xüsusi müalicə keçirilmir. Lakin, β -adrenoblokatorlarla simptomatik müalicə tələb oluna bilər. Tireotoksiki fazanın davam etmə müddətini qlükokortikoidlərlə terapiya (20-40 mq/sut. prednizolon) vasitəsilə qısaltmaq olar. Lakin, autoimmun tireoidit adətən ağrısız keçdiyindən belə müalicə nadir hallarda aparılır. Ümumiyyətlə yumşaq formalı tireotoksikozu müalicə etməmək də olar. Əgər natrium levotiroksin qəbulu təyin edilibsə, o zaman müalicə kursu 6 aydan çox olmamalıdır, çünki bir çox hallarda hipotireoz keçir.

Dərman tireoiditi

Dərman müalicəsi zaman tireoidit kifayət qədər nadir ağırlaşma-
dır. İstisna olunan yeganə hal amiodaronla müalicədir. Digər preparat-
lardan istifadə olunduqda isə tireoidit adətən QBV-nin autoimmun
zədələnməsinin kəskinləşməsi nəticəsində inkişaf edir. Bu, immun
sistemin aktivliyinin modulyasiyası üçün nəzərdə tutulmuş prepa-
ratlarda özünü daha çox biruzə verir. Bu dərmanlara interleykin-2,
interferon- α , qranulositar-makrofaqal koloniya stimullaşdırıcı faktoru
aid etmək olar. Bütün bu agentlər gizli tireoiditə səbəb ola bilər [280].
Natrium duzları ilə müalicə və qonadoliberinin antaqonisti olan leupro-
lidin tətbiqi də bu nəticəyə gətirə bilər [281-283].

7.13. QALXANABƏNZƏR VƏZİ TƏRƏFİNDƏN RADİOAKTİV YODUN TUTULMASININ ZƏİFLƏMƏSİ FONUNDA TİREOTOKSİKOZUN DİGƏR SƏBƏBLƏRİ

Xəstədə QBV palpasiya olunmursa və ölçüləri böyüməmişdirsə, bu cür vəzi toxumalarında radioaktiv yodun tutulması zəifləmişdirsə, o zaman tireotoksikozun səbəbinin aşkar edilməsində gizli autoimmun və yarımkəskin tireoiditdən başqa digər mümkün vəziyyətlərin olması da nəzərə alınmalıdır.

Ekzogen tireoid hormonların artıq dozada qəbulunun nəticəsində tireotoksikoz

Orqanizmə ekzogen tireoid hormonların daxil olması nəticəsində tireotoksikoz çox vaxt psixi pozulmaları olan, dərmanlardan təyinatsız istifadə edən, əvvəllər əvəzdici hormonal terapiya təyin edilmiş və hazırda ona ehtiyacı olmayan şəxslərdə rast gəlinir. Bəzən çoxlu səviyyədə tireoid hormonlar və ya onların analoqları orqanizmə xəstənin xəbəri olmadan da, məsələn bədən çəkisinin azaldılmasına yönəlmiş müxtəlif vasitələrin tərkibində də daxil ola bilər. İstənilən halda tireotoksikozun simptomatikası eynidir və çox ağır ola bilər.

Əgər xəstədə əvvəllər QBV-nin patologiyası olmayıbsa, diaqnoz QBV-nin atrofiyası və hipofunksiyası fonunda tireotoksikozun kliniki əlamətlərinə əsaslanaraq qoyula bilər. Tireotoksikozun bu formasında infiltrativ orbitopatiyaya heç vaxt rast gəlinmir. Lakin, göz qapaqlarının hərəkətində olan bir qədər gecikmə, az hərəkətli olmaları, “diqqətli” baxış və tireotoksikozun digər oftalmoloji simptomları müşahidə edilə bilər. Qanda TSH-in səviyyəsi normadan bir qədər aşağıdır. T_3 -ün qəbulu nəticəsində baş verən tireotoksikozdan başqa, bütün hallarda qan zərdabında T_4 -ün qatılığı yüksək olur. T_3 -ün zərdabdakı qatılığı həmişə yüksəlmiş olur. QBV-nin hipofunksiyası onun toxumalarının radioaktiv izotopları zəif tutması ilə tanınır. Zərdabda tireoqlobulinin səviyyəsinin az olması ekzogen tireoid hormonlarının səbəb olduğu tireotoksikozun xarakterik əlaməti sayılır.

Differensial diaqnostika zamanı tireotoksikozun bu tipini onun digər səbəblərdən – gizli autoimmun tireoidit, ektopik tireoid toxumalarının mövcudluğu, QBV-nin hiperaktiv metastazlayıcı follikulyar karsinomasının metastazı səbəbindən baş verən formalarından fərqləndirmək lazımdır. QBV xaric radioaktiv yodun toplanması ocaqlarını və tireoqlobulinin səviyyəsinin zərdabda normada və ya cüzi artmasını aşkar edirlər. Xəstənin qanında TPO qarşı anticisimlər xroniki ağrısız autoimmun tireoiditi göstərir, sərtləşmiş QBV və patoloji prosesin

inkişafının yüksək sürəti yarımkəskin tireoiditin ağrısız formalarının lehinə məlumat verir. Ekzogen tireoid hormonlar səbəbindən baş verən tireotoksikozun müalicəsi xəstənin orqanizminə bu hormonların daxil olmasına səbəb olan dərmanların qəbulunun təcili dayandırılmasından ibarətdir. Kifayət qədər çox hallarda psixiatriin məsləhəti tələb olunur.

“Hamburger” tireotoksikozu

Tireotoksikozun ekzogen tireoid hormonlarla əlaqədar qeyri-adi forması 1984-85-ci illərdə Orta Qərbi ABŞ-da müşahidə olunmuşdur. Tireoid hormonların artıq olmasına səbəb hamburgerlərdə istifadə olunan iri buynuzlu heyvanların ətindən hazırlanmış qiymənin tərkibində qalxanabənzər vəzilərin olması idi [284]. Xəstəliyin səbəbi müəyyən olunduqdan və aradan qaldırıldıqdan sonra da bu xəstəliyə rast gəlinir. Lakin belə halların mümkünlüyü həkim tərəfindən nəzərə alınmalıdır.

Qalxanabənzər vəzi xaricində sintez olunan tireoid hormonlar səbəbindən tireotosikoz

Tireoid hormon sintez edən yumurtalıqın teratoması (struma ovarii)

Təqribən 5-10% hallarda teratoma toxumalarında tireositlər mövcud olur. Bəzən teratomalardakı tireoid toxuma ocaqları yüksək funksional aktivliyi ilə fərqlənilir [285-286]. 5-10% hallarda, tireoid hormonlar sintez edən teratomalar hər iki yumurtalıqı zədələyirlər. Göstərilən tip teratoma zamanı xəstələrin 8-10%-də tireotoksikoz inkişaf edir. Çox nadir hallarda xorionik qonadotropinin hipersintezı ilə əlaqədar olan hipertireoz cinsi hüceyrələrdən törənmiş, şişləri olan kişilərdə inkişaf edir [287].

Kliniki şəkli. Tireotoksikozun bu forması olan xəstələrdə QBV ölçülərinin böyüməsinə heç vaxt rast gəlinmir. Əvəzində, qarın boşluğu patologiyasının ağrılar və/və ya kənar kütlənin olması kimi simptomlarına rast gəlinir. Bəzən assit müşahidə edilir. Laborator analizlər TSH səviyyəsinin azalmasını və qan zərdabında müxtəlif dərəcələrdə T_4 -ün qatılığının artmasını aşkar edir. Radioaktiv yodun QBV tərəfindən tu-

tulması həmişə zəif olur. Bəzi hallarda, xüsusilə də teratoma bədxəsəlidirsə və qarın boşluğunda metastazlaşarsa, qanda tireoqlobulinin səviyyəsi yüksəlir. KT və MRT vasitəsilə yumurtalıqda çoxocaqlı şişin (və ya şişlərin) olmasını aşkar etmək olar. Nadir hallarda bu patologiya Qreyvs xəstəliyi fonunda inkişaf edir.

Müalicə. Əgər tireotoksikoz ağır formadadırsa, cərrahi müdaxilədən əvvəl tireoid statusun normallaşmasına nail olmaq lazımdır. Cərrahi müalicə şişlə zədələnmiş yumurtalığın (və ya yumurtalıqların) tam götürülməsindən ibarətdir. Əgər şiş metastaz veribsə, o zaman onun götürülməsindən sonra ^{131}I terapiyası aparılmalıdır. Bundan əvvəl xəstənin sağlam QBV-si götürülür, əks halda radioaktiv yod vəziyə daxil olacaq, metastazları məhv etməyəcək [288, 289].

Qalxanabənzər vəzin metastazlaşan karsinoması

Ümumiyyətlə, QBV-nin karsinomaları nadir hallarda funksional aktiv olurlar. Lakin ayrı-ayrı hallarda QBV-nin follikulyar karsinomasının toxuması öz aktivliyini saxlayır. Belə hallarda tireoid hormonların sintezi onun kütləsinin və metastazların kütləsinin artması hesabına baş verir və bu da qanda onların qatılığını artırır. Adətən, xəstədə tireotoksikoz QBV-də şişin aşkar olunmasından sonra inkişaf edir [290]. Tireotoksikozun ağırlığı dəyişir, radioloji müayinə isə metastazların varlığını göstərir. Bəzi hallarda tireotoksikozun bu formasını TSH-ın sintezini yavaşadan dərman vasitələrinin ağırlaşmaları ilə səhv salırlar. Bu tip tireotoksikozu olan xəstələrdə dərman müalicəsi dayandırıldıqdan sonra da TSH-ın qandakı səviyyəsi aşağı, sərbəst T_4 -ün qatılığı isə yüksək qalmaqda davam edir. Bu patologiya zamanı müalicə QBV-nin karsinomasında olduğu kimidir. Tireotoksikozda metastatik xəstəlik səbəbilə qan zərdabında tireoqlobulinin səviyyəsi bir qədər artmış olur. Bu bir daha təsdiq edir ki, səbəbi hormonların sintezidir, QBV tireoid toxuması ilə əlaqədar deyildir. QBV radioaktiv yodu mənimsəməsi (əgər o kənar edilməyibsə və ya dağılmayıbsa) TSH sintezinin azalması

ilə əlaqədar olaraq, onun funksional aktivliyinin kəskin zəifləməsini göstərir.

7.14. SUBKLİNİKİ HİPERTİREOZ

Qanda TSH-ın səviyyəsinin təyin edilməsinin yüksək həssaslıqlı üsullarının hazırlanması və kliniki praktikaya tətbiqi hipertireozun yeni forması sayılan subkliniki hipertireozu aşkar etməyə imkan verdi. Tireotoksikozun klinik şəklinin olmaması, qan zərdabında TSH səviyyəsinin bir qədər enmiş səviyyəsi və tireoid hormonların normal qatılığı onun xarakterik əlamətləridir. Hipotalamo-hipofizar sistem həm sərbəst T_3 -ün, həm də sərbəst T_4 -ün qatılığının dəyişməsinə reaksiya göstərdiyi halda, bir çox periferik toxumalar (məsələn, miokard) yalnız sərbəst T_3 -ün dəyişməsinə reaksiya göstərir [288, 291]. Tireoid hormonların qatılığının normal göstəricilərinin geniş intervalını nəzərə alsaq, başa düşmək olar ki, nədən hipotalamo-hipofizar sisteminin yüksək həssaslığı olan xəstədə sərbəst T_4 -ün zərdabdakı qatılığının cəmi 50% artması artıq (buna baxmayaraq bu göstərici norma sərhədlərindən çıxmır) TSH-ın sintezini yavaşdır və onun qandakı səviyyəsini azaldır. Məlumdur ki, birincili hipotireozu olan xəstələrin düzgün müalicəsi zamanı qandakı TSH-ın səviyyəsi normada ola bilər. Lakin, natrium levotiroksinin dozasının bir qədər artması TSH-ın sintezini yavaşdırsa da, sərbəst T_4 -ün qandakı səviyyəsi norma həddində qalır [291]. Framinqhem tədqiqatının göstəricilərinə əsasən, 60 yaşından yuxarı xəstələrin qanında TSH-ın konsentrasiyası azalaraq 11% hallarda 0,4 mME/l aşağı, 0,1mMe/l aşağı olduqda isə 28% halda qulaqcıqların fibrilliyası yaranır [289, 292-294].

Məlumdur ki, tireoid hormonların artıqlığı sümüklərin deminerallaşmasına səbəb olur. Bu da tireoid statusun qiymətləndirilməsinin daha bir üsulunun – sümük toxumasının rentgen sıxlığının analizinin tətbiq

edilməsinə imkan verir. Subkliniki hipertireozlu xəstələrdə sümük toxumasının rentgen sıxlığı orta hesabla normadan az olur. Ona kliniki aşkar tireotoksikoza nəzərən daha az hallarda rast gəlinir. Qadınlarda menopauzadan sonra subkliniki hipertireozun aradan qaldırılması onlarda sümük toxumasının rentgen sıxlığının artması və ürək funksiyasının bəzi göstəricilərinin yaxşılaşması ilə müşayiət olunur [295-297].

Diaqnostika

“Subkliniki hipertireoz” diaqnozu o halda qoyulur ki, xəstədə bir neçə ay ərzində tireoid hormonların qatılığının normal olması fonunda qanda TSH-ın səviyyəsinin bir neçə dəfə azalması aşkar edilsin. Bəzi tədqiqatlar göstərir ki, xəstənin qanında TSH-ın qatılığı bir neçə ildən sonra spontan normallaşa bilər, xüsusilə də onda düyünlü urun heç bir əlaməti mövcud deyilsə [298, 299]. Manifest olunmuş tireotoksikoz kimi, subkliniki tireotoksikoz da orqanizmdə tireoid hormonların artıq olmasının nəticəsi ola bilər. Bu səbəbdən həkimlər natrium levotiroksinin dozasına diqqətlə yanaşmalıdırlar, TSH konsentrasiyasına oriyentasiya edərək (QBV xərcəng səbəbindən ektomiyadan sonra supressiv terapiya halından başqa). Endogen mənbələrə gəldikdə isə, subkliniki tireotoksikozun inkişaf etmə səbəbləri manifest olunmuş tireotoksikozun səbəbləri ilə eynidir. 60 yaşdan yuxarı xəstələrdə çoxdüyünlü ur daha güman edilən səbəbdir. Daha gənc xəstələrdə ehtimal olunan digər səbəblər də mövcuddur.

Müalicə

Yüngül tireotoksikozlu şəxslərdə (qanda TSH-ın qatılığı 0,1 mBV/l-dən çoxdur) xüsusi müalicənin aparılmasının onların sağlamlığına müsbət təsiri haqqında ədəbiyyatda etibarlı məlumatlar yoxdur [300]. Əgər TSH-ın zərəbdəki qatılığı 0,1 mBV/l-dən azdırsa, xüsusi terapiyaya başlamaq haqqında qərar aşağıda göstərilən xəstəliklərdən birinin olması zamanı verilir. Subklinik tireotoksikozun inkişafının səbəbini aydınlaşdırmaq zəruridir. Yaşlılarda, xüsusilə qadınlarda meno-

pauzadan sonra, osteoporoz və ürək xəstəlikləri üçün müalicə göstərir. Uşaq doğma yaşında olan qadınlarda sonsuzluğa qarşı və ya menstrual siklin pozğunluqlarında müalicə aparılması vacibdir.

Daimi subkliniki hipertireozun spesifik müalicəsinə göstərişlər:

- qadınlarda menopauzadan sonra osteoporoz;
- sol ürək qulaqcığının hipertrofiyası və ürək qulaqcıqlarının fibrilyasiyası ilə ürək qapaqlarının revmatik zədələnməsi;
- bir qədər əvvəl ürək qulaqcıqlarının inkişaf etmiş fibrilyasiyası yaxud residivlənmiş ürək aritmiyaları;
- durğun ürək çatışmazlığı;
- stenokardiya tutmaları ilə ürəyin işemik xəstəliyi;
- sonsuzluq və menstrual siklin pozulması;
- qeyri-spesifik simptomatika: daimi yorğunluq, əsəbilik, depressiyalar, mədə-bağırsaq traktı xəstəlikləri (xüsusilə 60 yaşdan yuxarı şəxslərdə terapevtin məsləhəti vacibdir).

Tireotoksikozun səbəbinin müəyyən edilməsi bu və ya digər spesifik müalicə üsulunun tətbiqi zamanı riskləri qiymətləndirməyə imkan verir. Belə ki, əgər subkliniki tireotoksikozun səbəbi Qreyvs xəstəliyidirsə, o zaman müalicənin başlanmasını bir neçə il yubatmaq olar, çünki spontan remissiya ehtimalı həmişə mövcuddur [301]. Eyni zamanda, çoxdüyünlü ur ya da tək hiperaktiv adenoma nəticəsində yüngül tireotoksikozu olan xəstələr birdəfəlik kifayət dərəcədə ¹³¹I-un təsirinə dərhal məruz qala bilərlər, çünki müalicədən sonra onlarda hipotireozun inkişaf etməsi ehtimalı çox aşağıdır. Təbii ki, aparılacaq müalicə və onun mümkün riskləri haqqında xəstəyə izahat verilməlidir [298, 299, 302].

ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

1. 2016 guidelines for the management of thyroid storm from the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (first edition).
2. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists.
3. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism
4. Davis P.J., Davis F.B. Hyperthyroidism in patients over the age of 60 years – clinical features in 85 patients // *Medicine*. – 1974. – Vol. 53. – P. 161-181.
5. Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid hormone action in the heart // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26. – P. 704-728.
6. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart // *Circulation* 2007. Vol. 116. P. 1725–1735.
7. Burggraaf J., Tulen J.H., Lalezari S. et al. Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 281. – P. E190-E195.
8. Kahaly G.J., Wagner S., Nieswandt J. et al. Stress echocardiography in hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 2308-2313.
9. Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G. et al. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system // *Recent Prog. Horm. Res.* – 2004. – Vol. 59. – P. 31-50.
10. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. Ленинград. «Медицина», 1983, 245 стр.
11. Marcis C., Jonderko G., Kucharz E. Changes of arterial pressure in 49. Patients with hyperthyroidism during therapy. // *Med. Sci Monit.* -2002.-Jul; 8(7):CR502-507.

12. Prisant L.M., Gujral J.S., Mulloy A.L. Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension // *J. Clin. Hypertens.* 2006. Vol. 8. P. 596–599.
13. Napoli R., Biondi B., Guardasole V. et al. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 3076-3080.
14. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G., Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 968–974.
15. Danzi S., Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *Minerva Endocrinologica.* 2004. Vol. 29. P. 139–150.
16. Brauman A., Rosenberg T., Gilboa Y. et al. Prevalence of mitral valve prolapse in chronic lymphocytic thyroiditis and nongoitrous hypothyroidism // *Cardiology.* – 1988. – Vol. 75. – P. 269–273.
17. Alvarado A., Ribeiro J.P., Freitas F.M. et al. Lack of association between thyroid function and mitral valve prolapse in Graves' disease // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 1990. – Vol. 23. – P. 133-139.
18. Trivalle C., Doucet J., Chassagne P. et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1996. – Vol. 44. – P. 50–53.
19. Nakazawa H.K., Sakurai K., Hamada N. et al. Management of atrial fibrillation in the postthyrotoxic state // *Am. J. Med.* – 1982. – Vol. 72. – P. 903-906.

20. Kahaly G.J., Nieswandt J., Mohr-Kahaly S. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly // *Thyroid*. – 1998. – Vol. 8. – P. 1165-1169.
21. Petersen P., Hansen J.M. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation // *Stroke*. – 1988. – Vol. 19. – P.15-18.
22. Nakazawa H., Lythall D.A., Noh J. et al. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 327-333.
23. Silva J.E. The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 205-213.
24. Coulombe P., Dussault J.H., Walker P. Plasma catecholamine concentrations in hyperthyroidism and hypothyroidism // *Metabolism*. – 1976. – Vol. 25. – P. 973-979.
25. Palmieri E.A., Fazio S., Palmieri V. et al. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 150. – P. 757-762.
26. Hellstrom L., Wahrenberg H., Reynisdottir S. et al. Catecholamine-induced adipocyte lipolysis in human hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 159– 166.
27. Placidi G.P.A., Boldrini M., Patronelli A., Fiore E., Chiovato L., Perugi G., Marazziti D. *Neuropsychobiology*. Vol. 38, No. 4, 1998: 222–225.
28. Дривотинов Б.В., Клебанов М.З. Поражение нервной системы при эндокринных болезнях. М.Н.: Беларусь. 1989. 208стр.
29. Marino M., Barbesino G., Pinchera A. et al. Increased frequency of euthyroid ophthalmopathy in patients with

- Graves' disease associated with myasthenia gravis // Thyroid. – 2000. – Vol. 10. – P. 799–802.
30. Yu Wai Man C.Y., Chinnery P.F., Griffiths P.G. Extraocular muscles have fundamentally distinct properties that make them selectively vulnerable to certain disorders // Neuromuscul. Disord. – 2005. – Vol. 15. – P. 17-23.
 31. Ober K.P. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature // Medicine (Baltimore). – 1992. – Vol. 71. – P. 109-120.
 32. Kodali V.R., Jeffcote B., Clague R.B. Thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature // J. Emerg. Med. – 1999. – Vol. 17. – P. 43-45.
 33. Dias Da Silva M.R., Cerutti J.M., Arnaldi L.A. et al. A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 4881-4884.
 34. Gurlek A., Cobankara V., Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy // J. Clin. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 24. – P. 180-183.
 35. Myers J.D., Brannon E.S., Holland B.C. A correlative study of the cardiac output and the hepatic circulation in hyperthyroidism // J. Clin. Invest. – 1950. – Vol. 29. – P. 1069-1077.
 36. Wakasugi M., Wakao R., Tawata M. et al. Bone mineral density in patients with hyperthyroidism measured by dual energy X-ray absorptiometry // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 1993. – Vol. 38. – P. 283-286.
 37. Wakasugi M., Wakao R., Tawata M. et al. Change in bone mineral density in patients with hyperthyroidism after attain-

- ment of euthyroidism by dual energy X-ray absorptiometry // *Thyroid*. – 1994. – Vol. 4. – P. 179-182.
38. Bassett J.H., Williams G.R. The molecular actions of thyroid hormone in bone // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 14. – P. 356-364.
 39. Mohan H.K., Groves A.M., Fogelman I. et al. Thyroid hormone and parathyroid hormone competing to maintain calcium levels in the presence of vitamin D deficiency // *Thyroid*. – 2004. – Vol. 14. – P. 789-791.
 40. Wejda B., Hintze G., Katschinski B. et al. Hip fractures and the thyroid: a case-control study // *J. Intern. Med.* - 1995. – Vol. 237. – P. 241-247.
 41. Faber J., Galloe A.M. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to Levotiroksine treatment: a meta-analysis // *Eur. J. Endocrinol.* – 1994. – Vol. 130. – P. 350-356.
 42. Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C. et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 561-568.
 43. Iqbal A.A., Burgess E.H., Gallina D.L. et al. Hypercalcemia in hyperthyroidism: patterns of serum calcium, parathyroid hormone, and 1,25-dihydroxy vitamin D3 levels during management of thyrotoxicosis // *Endocr. Pract.* – 2003. – Vol. 9. – P. 517-521.
 44. Godart V., Weynand B., Coche E. et al. Intense 18-fluorodeoxyglucose uptake by the thymus on PET scan does not necessarily herald recurrence of thyroid carcinoma // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1024-1028.
 45. Montella L., Caraglia M., Abbruzzese A. et al. Mediastinal images resembling thymus following 131-I treatment for

- thyroid cancer // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2005. – Vol. 63. – P. 114-117.
46. Erem C., Ersoz H.O., Karti S.S. et al. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism // *J. Endocrinol. Invest.* – 2002. – Vol. 25. – P. 345-350.
 47. Kurnik D., Loebstein R., Farfel Z. et al. Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland // *Medicine (Baltimore).* – 2004. – Vol. 83. – P. 107-113.
 48. Taniyama M., Honma K., Ban Y. Urinary cortisol metabolites in the assessment of peripheral thyroid hormone action: application for diagnosis of resistance to thyroid hormone // *Thyroid.* – 1993. – Vol. 3. – P. 229-233.4
 49. Stagnaro-Green A., Roman S.H., Cobin R.H. et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies // *JAMA.* – 1990. – Vol. 264. – P. 1422-1426.
 50. Meikle A.W. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys // *Thyroid.* – 2004. – Vol. 14 (suppl. 1). – P. S17-S25.
 51. Tagawa N., Takano T., Fukata S. et al. Serum concentration of androstenediol and androstenediol sulfate in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism // *Endocr. J.* - 2001. – Vol. 48. – P. 345-354.
 52. Parry C.H. Collections from the Unpublished Medical Writings of the Late Caleb Hillier Parry. Diseases of the Heart. Enlargement of the Thyroid Gland in connection with Enlargement or Palpitation of the Heart. – London: Underwoods Fleet-Street, 1825. – P. 111-129.
 53. Кроненберг Г.М., Мелмер Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания щито-

видной железы. Под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Москва, 2010. 386 с.

54. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А., Гитель Е.П., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба. Проблемы эндокринологии. 2005; 51(4): 10–18. doi:10.14341/probl200551410-18
55. Свириденко Н.Ю., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса. Проблемы эндокринологии. 2011; 2: 23-26. doi:10.14341/probl201157223-26.
56. Smith T.J., Hegedus L.: Graves' disease. N Engl J Med. 2016; 375: 1552–1565. doi:10.1056/NEJMra1510030.
57. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. ГЭОТАР-Медиа; 2009; 422 стр.
58. Brix T.H., Kyvik K.O., Christensen K., Hegedus L.: Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 930–934. doi: 10.1210/jcem.86.2.7242.
59. Inaba H., De Groot L.J., Akamizu T.: Thyrotropin receptor epitope and human leukocyte antigen in Graves' disease. Front Endocrinol. 2016; 7: 120. doi:10.3389/fendo.2016.00120.
60. Lee H.J., Li C.W., Hammerstad S.S., Stefan M., Tomer Y.: Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. J Autoimmun. 2015; 64: 82–90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.

61. Brix T.H., Hansen P.S., Kyvik K.O., Hegedus L.: Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160: 661– 666. doi: 10.1001/archinte.160.5.661.
62. Manji N., Carr-Smith J.D., Boelaert K. et al. Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12): 4873-4880. doi: 10.1210/jc.2006-1402.
63. Rapoport B., McLachlan S.M. Thyroid autoimmunity // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1253-1259.
64. Davies T.F., Ando T., Lin R.Y. et al. Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1972-1983.
65. *Diseases of the Thyroid.* Editor Braverman L. Humana Press. 1987.
66. Weetman A.P. The immunomodulatory effects of antithyroid drugs // *Thyroid.* – 1994. – Vol. 4. – P. 145-146.
67. McGregor A.M., Petersen M.M., Capiferri R. et al. Effects of radioiodine on thyrotrophin binding inhibiting immunoglobulins in Graves' disease // *Clin. Endocrinol.* – 1979. – Vol. 11. – P. 437-444.
68. Shimojo N., Kohno Y., Yamaguchi K. et al. Induction of Graves-like disease in mice by immunization with fibroblasts transfected with the thyrotropin receptor and a class II molecule // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93. – P. 11074-11079.
69. Kita M., Ahmad L., Marians R.C. et al. Regulation and transfer of a murine model of thyrotropin receptor antibody mediated Graves' disease // *Endocrinology.* – 1999. – Vol. 140. – P. 1392-1398.

70. Nagayama Y., Kita-Furuyama M., Ando T. et al. A novel murine model of Graves' hyperthyroidism with intramuscular injection of adenovirus expressing the thyrotropin receptor // J. Immunol. – 2002. – Vol. 168. – P. 2789-2794.
71. Parkes A.B., Kajita Y., Buckland P.R. et al. Immunoprecipitation of TSH-TSH receptor complexes // Clin. Endocrinol. – 1985. – Vol. 22. – P. 511-520.
72. Rees Smith B., McLachlan S.M., Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor // Endocr. Rev. – 1988. – Vol. 9. – P. 106-121.
73. Costagliola S., Bonomi M., Morgenthaler N.G. et al. Delineation of the discontinuous-conformational epitope of a monoclonal antibody displaying full *in vitro* and *in vivo* thyrotropin activity // Mol. Endocrinol. – 2004. – Vol. 18. – P. 3020-3034.
74. Adams D.D., Purves H.D. Abnormal responses in the assay of thyrotropin // Proceedings of the University of Otago Medical School. – 1956. – Vol. 34. – P. 11-12.
75. Adams D.D. The presence of an abnormal thyroid-stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1958. – Vol. 18. – P. 699-712.
76. Kraiem Z., Lahat N., Glaser B. et al. Thyrotropin receptor blocking antibodies: incidence, characterization and *in vitro* synthesis // Clin. Endocrinol. – 1987. – Vol. 27. – P. 409-421.
77. Adams D.D., Fastier F.N., Howie J.B. et al. Stimulation of the human thyroid by infusions of plasma containing LATS protector // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1974. – Vol. 39. – P. 826-832.
78. Munro D.S., Dirmikis S.M., Humphries H. et al. The role of thyroid-stimulating immunoglobulins of Graves' disease in

- neonatal thyrotoxicosis // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1978. – Vol. 85. – P. 837-843.
79. Zakarija M.J. Immunochemical characterization of the thyroid-stimulating antibody (TSab) of Graves' disease: evidence for restricted heterogeneity // J. Clin. Lab. Immunol. - 1983. – Vol. 10. – P. 77-85.
 80. Weetman A.P., Yateman M.E., Ealey P.A. et al. Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses // J. Clin. Invest. — 1990. – Vol. 86. – P. 723-727.
 81. Bolton J., Sanders J., Oda Y. et al. Measurement of thyroid-stimulating hormone receptor autoantibodies by ELISA // Clin. Chem. – 1999. – Vol. 45. – P. 2285-2287.
 82. Costagliola S., Morgenthaler N.G., Hoermann R. et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 90-97.
 83. Smith B.R., Bolton J., Young S. et al. A new assay for thyrotropin receptor autoantibodies // Thyroid. – 2004. – Vol. 14. – P. 830-835.
 84. Davies T.F., Yeo P.P., Evered D.C. et al. Value of thyroid-stimulating-antibody determinations in predicting short-term thyrotoxic relapse in Graves' disease // Lancet. – 1977. – Vol. 1. — P. 1181-1182.
 85. Davies T.F. Thyroid-stimulating antibodies predict hyperthyroidism // J. Clin. Endocr. Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 3777-3781.
 86. Mackenzie W.A., Schwartz A.E., Friedman E.W. et al. Intrathyroidal T-cell clones from patients with autoimmune thyroid disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1987. – Vol. 64. - P. 818-824.

87. Dayan C.M., Londei M., Corcoran A.E. et al. Autoantigen recognition by thyroid-infiltrating T-cells in Graves disease // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88. – P. 7415-7419.
88. Grubeck Loebenstein B., Turner M., Pirich K. et al. CD4+ T-cell clones from autoimmune thyroid tissue cannot be classified according to their lymphokine production // *Scand. J. Immunol.* – 1990. – Vol. 32. – P. 433-440.
89. Valmori D., Merlo A., Souleimanian N.E. et al. A peripheral circulating compartment of natural naive CD4 Tregs // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1953-1962.
90. Li H.S., Carayanniotis G. Detection of thyroglobulin mRNA as truncated isoform(s) in mouse thymus // *Immunology.* – 2005. – Vol. 115. – P. 85-89.
91. Murakami M., Hosoi Y., Negishi T. et al. Thymic hyperplasia in patients with Graves' disease. Identification of thyrotropin receptors in human thymus // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 2228-2234.
92. Tomer Y., Davies T.F. Infection, thyroid disease and autoimmunity // *Endocr. Rev.* - 1993. – Vol. 14. – P. 107-120.
93. Rapoport B., Alsabeh R., Aftergood D. et al. Elephantiasic pretibial myxedema: insight into and a hypothesis regarding the pathogenesis of the extrathyroidal manifestations of Graves' disease // *Thyroid.* – 2000. – Vol. 10. – P. 685-692.
94. Wickham S., Carr D.J. Molecular mimicry versus bystander activation: herpetic stromal keratitis // *Autoimmunity.* – 2004. – Vol. 37. – P. 393-397.
95. Mirakian R., Hammond L.J., Bottazzo G.F. Pathogenesis of thyroid autoimmunity: the Bottazzo-Feldmann hypothesis // *Immunol. Today.* – 1998. – Vol. 19. – P. 97-98.

96. Davies T.F., Greenberg D., Tomer Y. The genetics of the autoimmune thyroid diseases // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2003. – Vol. 64. – P. 28-30.
97. Brix T.H., Christensen K., Holm N.V. et al. A population-based study of Graves disease in Danish twins // *Clin. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 48. – P. 397-400.
98. Barbesino G., Tomer Y., Concepcion E.S. et al. Linkage analysis of candidate genes in autoimmune thyroid disease: 1. Selected immunoregulatory genes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1998. – Vol. 83. – P. 1580-1584.
99. Ban Y., Concepcion E.S., Villanueva R. et al. Analysis of immune regulatory genes in familial and sporadic Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 4562-4568.
100. Samarkos M., Vaiopoulos G. The role of infections in the pathogenesis of autoimmune diseases // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. – 2005. – Vol. 4. – P. 99-103.
101. Olson J.K., Croxford J.L., Miller S.D. Virus-induced autoimmunity: potential role of viruses in initiation, perpetuation, and progression of T-cell-mediated autoimmune disease // *Viral Immunol.* – 2001. – Vol. 14. – P. 227-250.
102. Matsuda T., Tomita M., Uchihara J.N. et al. Human T-cell leukemia virus type I infected patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5704-5710.
103. Irwin M. Stress-induced immune suppression: role of brain corticotropin releasing hormone and autonomic nervous system mechanisms // *Adv. Neuroimmunol.* – 1994. – Vol. 4. – P. 29-47.

104. Marshall G.D. Neuroendocrine mechanisms of immune dysregulation: applications to allergy and asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 511-517.
105. Amino N., Tada H., Hidaka Y. et al. Therapeutic controversy: screening for postpartum thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 1813-1821.
106. Ansar A.S., Young P.R., Penhale W.J. Beneficial effect of testosterone in the treatment of chronic autoimmune thyroiditis in rats // *J. Immunol.* – 1986. – Vol. 136. – P. 143-147.
107. Fassler R., Dietrich H., Kromer G. et al. The role of testosterone in spontaneous autoimmune thyroiditis of Obese strain (OS) chickens // *J. Autoimmun.* – 1988. – Vol. 1. – P. 97-108.
108. Chow J.C., Yen Z., Ziesche S.M. et al. Silencing of the mammalian X-chromosome // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 6. – P. 69-92.
109. Heiberg B.T., Knudsen G.P., Kristiansen M. et al. High frequency of skewed X chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 6332-6333.
110. Mestman J.H. Hyperthyroidism in pregnancy // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* - 1998. – Vol. 27. – P. 127-149.
111. Anselmo J., Cao D., Karrison T. et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 691-695.
112. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Tolerance, suppression and the fetal allograft // *J. Mol. Med.* – 2005. – Vol. 83. – P. 88-96.

113. Stagnaro-Green A., Roman S.H., Cobin R.H. et al. A prospective study of lymphocyteinitiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – Vol. 74. – P. 645-653.
114. Jansson R., Dahlberg P.A., Winsa B. et al. The postpartum period constitutes an important risk for the development of clinical Graves' disease in young women // *Acta Endocrinol.* – 1987. – Vol. 116. – P. 321-325.
115. Bartalena L., Bogazzi F., Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2002. – Vol. 56. – P. 23-24.
116. Basaria S., Cooper D.S. Amiodarone and the thyroid // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118. – P. 706-714.
117. DeGroot L. Effects of irradiation on the thyroid gland // *Adolesc. Endocrinol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 607.
118. Huysmans D., Hermus A., Edelbroek M. et al. Autoimmune hyperthyroidism occurring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goiters // *Thyroid.* – 1997. – Vol. 7. – P. 535-539.
119. Pacini F., Vorontsova T., Molinaro E. et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 763-766.
120. Vermiglio F., Castagna M.G., Volnova E. et al. Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia // *Thyroid.* – 1999. – Vol. 9. – P. 781-786.

121. Vykhovanets E.V., Chernyshov V.P., Slukvin I. et al. 131-I dose-dependent thyroid autoimmune disorders in children living around Chernobyl // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1997. – Vol. 84. – P. 251-259.
122. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M.L. et al. An update on medical management of Graves' ophthalmopathy // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28. – P. 469-478.
123. Prabhakar B.S., Bahn R.S., Smith T.J. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24. – P. 802-835.
124. Feldon S.E., Park D.J., O'Loughlin C.W. et al. Autologous T-lymphocytes stimulate proliferation of orbital fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005. – Vol. 46. – P. 3913-3921.
125. Grubeck-Loebenstein B., Trieb K., Holter W. et al. Retrobulbar T cells from patients with Graves' ophthalmopathy are CD8+ and specifically autologous fibroblasts // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 93. – P. 2738-2743.
126. Sanders J., Allen F., Jeffreys J. et al. Characteristics of a monoclonal antibody to the thyrotropin receptor that acts as a powerful thyroid-stimulating autoantibody antagonist // *Thyroid.* – 2005. – Vol. 15. – P. 672-682.
127. Smith T.J. Is IGF-I-receptor a target for autoantibody generation in graves' disease? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):515-518.
128. Matos K., Manso P.G., Marback E., et al. Protein expression of VEGF, IGF-1 and FGF in retroocular connective tissues and clinical correlation in graves' ophthalmopathy.
129. Villanueva R., Inzerillo A.M., Tomer Y. et al. Limited genetic susceptibility to severe Graves' ophthalmopathy: no

- role for CTLA-4 but evidence for an environmental etiology // *Thyroid*. – 2000. – Vol. 10. – P. 791-798.
130. Wood L.C., Ingbar S.H. Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents // *J. Clin. Invest.* – 1979. – Vol. 64. – P. 1429-1436.
 131. Fatourechhi V., Pajouhi M., Fransway A.F. Dermopathy of Graves disease (pretibial myxedema). Review of 150 cases // *Medicine (Baltimore)*. – 1994. – Vol. 1. – P. 1-7.
 132. Missner S.C., Ramsay E.W., Houck H.E., Kauffman C.L. Graves' disease presenting as localized myxedema in a thigh donor graft site. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(5):846-849.
 133. Bartley G.B. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in olmsted county, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994;92:477- 588.
 134. Davies T.F. Trauma and pressure explain the clinical presentation of the graves' disease triad. *Thyroid*. 2000;10(8):629-630.
 135. Marks A.D., Bertram B.J., Channick J. et al. Chronic thyroiditis and mitral valve prolapse // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 102. – P. 479-483.
 136. Эндокринная офтальмопатия при аутоиммунной патологии щитовидной железы у взрослых. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Москва.2017.
 137. Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии. // *Международный эндокринологический журнал*. - 2010. – Т. 3. -№ 27. - P. 117-122.
 138. Wiersinga W.M., Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves" ophthalmopathy. *Thyroid*, 2002, v.12, p. 855-60.

139. Wartofsky L. Classification of eye changes of Graves' disease // *Thyroid*. – 1992. – Vol. 3. – P. 235-236.
140. Fledelius H.C., Zimmermann-Belsing T., Feldt-Rasmussen U. Ultrasonically measured horizontal eye muscle thickness in thyroid associated orbitopathy: cross-sectional and longitudinal aspects in a Danish series // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2003. – Vol. 81. – P. 143-150.
141. Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *European Journal of Endocrinology* — 2002; 146; 457–461.
142. Hagg E., Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? *British Medical Journal* — 1987; 295; 634–635.
143. Bartalena L., Martino E., Marcocci C., et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* — 1989; 12; 733–737.
144. Shine B., Fells P., Edwards O.M., Weetman A.P. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* — 1990; 335; 1261–1264.
145. Prummel M.F., Wiersinga W.M. Smoking and risk of Graves' disease. *Journal of American Medical Association* — 1993; 269; 479–482.
146. Winsa B., Mandahl A., Karlsson F.A. Graves' disease, endocrine ophthalmopathy and smoking. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)* - 1993; 128; 156–60.
147. O'Hare J.A., Georghegan M. Cigarette smoking as a promoter of Graves' disease. *European Journal of Internal Medicine* — 1993; 4; 289–292.
148. Nunery W.R., Martin R.T., Heinz G.W., Gavin T.J. The association of cigarette smoking with clinical subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery* — 1993; 9; 77–82.

149. Pfeilschifter J., Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clinical Endocrinology (Oxford)* — 1996; 45; 477–481.
150. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders — a meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* — 2002; 146; 153–161.
151. Hegedus L., Brix T.H., Vestergaard P. Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* — 2004; 27; 265–271.
152. Thornton J., Kelly S.P., Harrison R.A., Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye* — 2006; 20; 1–11
153. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F., et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine* — 1989; 321; 1349–1352.
154. Tallstedt L., Lundell G., Terring O., et al. *New England Journal of Medicine* — 1992; 326; 1733–1738.
155. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F., et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy *New England Journal of Medicine* — 1998; 338; 73–78.
156. Bartalena L., Marcocci C., Tanda M.L., et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Annals of Internal Medicine* — 1998; 129; 632–635.
157. Eckstein A., Quadbeck B., Mueller G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *British Journal of Ophthalmology* — 2004; 87; 773–776.

158. Fatourech V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(4):553-565.
159. Fatourech V. Medical management of extrathyroidal manifestation of graves disease. *Endocr Pract.* 2014; 20(12):1333-1344.
160. Lohiya S., Lohiya V., Stahl E.J. Pretibial myxedema without ophthalmopathy: an initial presentation of graves' disease. *Am J Med Sci.* 2013;346(1):73-75.
161. Mechanick J.I., Davies T.F. Medical management of hyperthyroidism: theoretical and practical aspects // Falk S.A. (ed.). *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy.* – New York: Lippincott-Raven, 1997. – P. 253-296.
162. Feldt-Rasmussen U., Schleusner H., Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 78. – P. 98-102.
163. Singer P.A., Cooper D.S., Levy E. et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism // *JAMA.* – 1995. – Vol. 273. – P. 808-812.
164. Cooper D.S. Antithyroid drugs // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 905-917.
165. Abuid J., Larsen P.R. Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism. Comparison of the acute changes during therapy with antithyroid agents // *J. Clin. Invest.* – 1974. – Vol. 54. – P. 201-208.
166. Maia A.L., Kim B.W., Huang S.A. et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T₃ in euthyroid humans // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 2524-2533.

167. Laurberg P., Vestergaard H., Nielsen S. et al. Sources of circulating 3,5,3'-triiodothyronine in hyperthyroidism estimated after blocking of type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2149-2156.
168. Stassi G., Zeuner A., Di Liberto et al. Fas-FasI in Hashimoto's thyroiditis // *J. Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 19-23.
169. Mitsiades N., Poulaki V., Tseleni-Balafouta S. et al. Fas ligand expression in thyroid follicular cells from patients with thionamide-treated Graves' disease // *Thyroid.* – 2001. – Vol. 11. – P. 605-606.
170. Larsen P.R. Thyroidal triiodothyronine and thyroxine in Graves' disease: correlation with presurgical treatment, thyroid status, and iodine content // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1975. – Vol. 41. – P. 1098-1104.
171. Romaldini J.H., Bromberg N., Werner R.S. et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1983. – Vol. 57. – P. 563-570.
172. McIver B., Rae P., Beckett G. et al. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 220-224.
173. Davies T.F., Roti E., Braverman L.E. et al. Thyroid controversy-stimulating antibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 3777-3785.
174. Vos X.G., Endert E., Zwinderman A.H., Tijssen J.G, Wiersinga W.M.: Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves'

- hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 1381–1389.
175. Villagelin D., Romaldini J.H., Santos R.B., Milkos A.B., Ward L.S.: Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment. *Thyroid.* 2015; 25: 1282–1290.
176. Schleusener H., Peters H., Fischer C. et al. [What is the recurrence rate for Basedow's disease treated with thyrostatic agents. Answers from a prospective study.] // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1990. – Vol. 120. – P. 769-771.
177. Rivkees S.A., Mattison D.R. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med.* 2009; 360 (15): 1574–1575. doi: 10.1056/NEJMc0809750.
178. Wang M.T., Lee W.J., Huang T.Y., Chu C.L., Hsieh C.H. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a populationbased cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 78(3): 619–629. doi: 10.1111/bcp.12336.
179. Harper L., Chin L., Daykin J. et al. Propylthiouracil and carbimazole associated antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* – 2004. – Vol. 60. – P. 671-675.
180. Emerson C.H., Anderson A.J., Howard W.J. et al. Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations during iodide treatment of hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1975. – Vol. 40. – P. 33-36.
181. Braga M., Cooper D.S. Clinical review 129: oral cholecystographic agents and the thyroid // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1853-1860.
182. Lazarus J.H., Richards A.R., Addison G.M. et al. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate // *Lancet.* – 1974. – Vol. 2. – P. 1160-1163.

183. Werga-Kjellman P., Zedenius J., Tallstedt L. et al. Surgical treatment of hyperthyroidism: a ten-year experience // *Thyroid*. – 2001. – Vol. 11. – P. 187-192.
184. Guo Z., Yu P., Liu Z., Si Y., Jin M.: Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Endocrinol*. 2013; 79(5): 739–746. doi: 10.1111/cen.12209.
185. Sosa J.A., Bowman H.M., Tielsch J.M., Powe N.R., Gordon T.A., Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 2008; 228(3): 320–330. doi: 10.1097/00000658-199809000-00005.
186. Genovese B.M., Noureldine S.I., Gleeson E.M., Tufano R.P., Kandil E. What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(2) 660–667. doi: 10.1245/s10434-012-2606-x.
187. Edafe O., Antakia R., Laskar N., Uttley L., Balasubramanian S.P. Systematic review and metaanalysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014; 101(4):307–320. doi: 10.1002/bjs.9384.
188. Rangaswamy M., Padhy A.K., Gopinath P.G. et al. Effect of Lugol's iodine on the vascularity of thyroid gland in hyperthyroidism // *Nucl. Med. Commun.* – 1989. – Vol. 10. – P. 679-684.
189. Toft A.D., Irvine W.J., Sinclair I. et al. Thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis. A report of 100 cases treated with propranolol before operation // *N. Engl. J. Med.* – 1978. – Vol. 298. – P. 643-647.
190. Franklyn J.A., Maisonneuve P., Sheppard M. et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for

- hyperthyroidism: a population-based cohort study // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 2111-2115.
191. Donovan P.J., McLeod D.S., Little R., Gordon L. Cost-utility analysis comparing radioactive iodine, anti-thyroid drugs and total thyroidectomy for primary treatment of Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175(6): 595–603. doi: 10.1530/EJE-16-0527.
 192. Franklyn J.A., Sheppard M.C., Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294. – P. 71-80.
 193. Cheetham T.D., Wraight P., Hughes I.A. et al. Radioiodine treatment of Graves' disease in young people // *Horm. Res.* – 1998. – Vol. 49. – P. 258-262.
 194. Razvi S., Basu A., McIntyre E.A. et al. Low failure rate of fixed administered activity of 400 μ Bq ^{131}I with pre-treatment with carbimazole for thyrotoxicosis: the Gateshead Protocol // *Nucl. Med. Commun.* – 2004. – Vol. 25. – P. 675-682.
 195. Alexander E.K., Larsen P.R. High dose of (^{131}I) therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 1073-1077.
 196. Nakazato N., Yoshida K., Mori K. et al. Antithyroid drugs inhibit radioiodine-induced increases in thyroid autoantibodies in hyperthyroid Graves' disease // *Thyroid*. – 1999. – Vol. 9. – P. 775-779.
 197. Sabri O., Zimny M., Schreckenberger M. et al. Radioiodine therapy in Graves' disease patients with large diffuse goiters treated with or without carbimazole at the time of radioiodine therapy // *Thyroid*. – 1999. – Vol. 9. – P. 1181-1188.

198. Dickman P.W., Holm L.E., Lundell G. et al. Thyroid cancer risk after thyroid examination with ¹³¹I: a population-based cohort study in Sweden // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 106. – P. 580-587.
199. Gavriin Y., Khrouch V., Shinkarev S. et al. Individual thyroid dose estimation for a case-control study of Chernobyl-related thyroid cancer among children of Belarus-Part I: I-131, short-lived radioiodines (I-132, I-133, I-135), and short-lived radiotelluriums (Te-131m and Te-132) // *Health Physics.*-2004.-Vol.86.-P.565-585.
200. Stan M.N., Durski J.M., Brito J.P., Bhagra S., Thapa P., Bahn R.S. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid.* 2013;23(5):620-625. doi: 10.1089/thy.2012.0258.
201. Nygaard B., Hegedüs L., Gervil M., Hjalgrim H., Hansen B.M., Soe-Jensen P., Hansen J.M. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med.* 1995; 238(6):491-497.doi:10.1111/j.1365-2796.1995.tb01230.x.
202. Sridama V., McCormick M., Kaplan E.L., Fauchet R., De Groot L.J. Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med.* 1984; 16:311(7):426-32.doi: 0.1056/NEJM198408163110702.
203. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гусева Т.Н., Гарбузов П.И., Бузиашвили И.И., Мельниченко Г.А. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным ¹³¹I. *Проблемы Эндокринологии.* 2005; 51(1):3-9. doi.org/10.14341/probl2005113-9.
204. Harvey R.D., Metclafe R.A., Morteo C. et al. Acute pre-tibial myxedema following radioiodine therapy for thyrotoxic

- Graves' disease // *Clin. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 42. – P. 657-660.
205. Gorman C.A. Therapeutic controversies. Radioiodine therapy does not aggravate Graves' ophthalmopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – Vol. 80. – P. 340-342.
206. Gorman C.A. Radioiodine and pregnancy // *Thyroid.* – 1999. – Vol. 9. – P. 721-726.
207. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., Greenlee M.C., Laurberg P., et al.: 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26(10): 1343–1421. doi:10.1089/thy. 2016.0229.
208. Fisher W.D., Voorhess M.L., Gardner L.I. Congenital hypothyroidism in infant following maternal I-131 therapy with a review of hazards of environmental radioisotope contamination. *J Pediatr.* 1963; 62:132-146. doi: 10.1016/s0022-3476(63)80080-3.
209. Azizi F., Smyth P.. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70:803–809. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03442.x.
210. Dale J., Daykin J., Holder R. et al. Weight gain following treatment of hyperthyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2001. – Vol. 55. – P. 233-239.
211. Perros P., Crombie A.L., Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy // *Clin. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 42. – P. 45-50.
212. Bartley G.B., Fatourech V., Kadrmas E.F. et al. Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort // *Am. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 121. – P. 426-434.
213. Wiersinga W.M., Prummel M.F. An evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy // *Endo-*

- crinol. Metab. Clin. North Am. – 2000. – Vol. 29. – P. 297-319.
214. Kahaly G.J., Pitz S., Hommel G., Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5234-5240.
215. Beckendorf V., Maalouf T., George J.L. et al. Place of radiotherapy in the treatment of Graves' orbitopathy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 43. – P. 805-815.
216. Perros P., Krassas G.E. Orbital irradiation for thyroid-associated orbitopathy: conventional dose, low dose or no dose? // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2002. – Vol. 56. – P. 689-691.
217. Gorman C.A., Garrity J.A., Fatourech V. et al. The aftermath of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109. – P. 2100-2107.
218. Gorman C.A., Garrity J.A., Fatourech V. et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108. – P. 1523-1534.
219. Rose Jr.J.G., Burkat C.N., Boxrud C.A. Diagnosis and management of thyroid orbitopathy // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2005. – Vol. 38. – P. 1043-1074.
220. Boulos P.R., Hardy I. Thyroid-associated orbitopathy: a clinicopathologic and therapeutic review // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 389-400.
221. Sridama V., DeGroot L.J. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy // *Am. J. Med.* – 1989. – Vol. 87. – P. 70-73.
222. Jarhult J., Rudberg C., Larsson E. et al. Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy – long term results of a prospective, randomized study of total or subtotal

- thyroid resection // *Thyroid*. – 2005. – Vol. 15. – P. 1157-1164.
223. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B. et al. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases // *Endocr. Rev.* – 2002. – Vol. 23. – P. 38-89.
224. Croxson M.S., Hall T.D., Nicoloff J.T. Combination drug therapy for treatment of hyperthyroid Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1977. – Vol. 45. – P. 623-630.
225. Larsen P.R. Salicylate-induced increases in free triiodothyronine in human serum. Evidence of inhibition of triiodothyronine binding to thyroxine-binding globulin and thyroxine-binding prealbumin // *J. Clin. Invest.* – 1972. – Vol. 51. – P. 1125-1134.
226. Hershman J.M. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors // *Thyroid*. – 1999. – Vol. 9. – P. 653-657.
227. Foulds N., Walpole I., Elmslie F. et al. Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype// *Am.J.Med.Genet. A.*-2005.-Vol.132.-P.130-135.
228. Momotani N., Yamashita R., Makino F. et al. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2000.Vol. 53. – P. 177-181.
229. Parma J., Duprez L., Van Sande J. et al. Somatic mutations of the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas // *Nature*. – 1993. – Vol. 365. – P. 649-651.
230. Hegedus L., Bonnema S.J., Bennedbaek F.N. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24. – P. 102-132.

231. Tonacchera M., Agretti P., Chiovato L. et al. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 2270-2274.
232. Krohn K., Fuhrer D., Bayer Y. et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26. – P. 504-524.
233. Baltisberger B.L., Minder C.E., Burgi H. Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 132. – P. 546-549.
234. Nygaard B., Hegedus L., Nielsen K.G. et al. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1999. – Vol. 50. – P. 197-202.
235. Huysmans D.A., Hermus A.R., Corstens F.H. et al. Large, compressive, goiters treated with radioiodine // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 121. – P. 757-762.
236. Roti E., Uberti E.D. Iodine excess and hyperthyroidism // *Thyroid.* – 2001. – Vol. 11. – P. 493-500.
237. Fradkin J.E., Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis // *Medicine.* – 1983. – Vol. 62. – P. 1-20.
238. Nolte M.R., Siggelkow H. et al. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study // *Eur. J. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 134. – P. 337-341.
239. Lawrence J.E., Lamm S.H., Braverman L.E. The use of perchlorate for the prevention of thyrotoxicosis in patients

- given iodine rich contrast agents // *J. Endocrinol. Invest.* – 1999. - Vol. 22. – P. 405-407.
240. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F. et al. The effects of amiodarone on the thyroid // *Endocr. Rev.* – 2001. – Vol. 22. – P. 240-254.
241. Smyrk T.C., Goellner J.R., Brennan M.D. et al. Pathology of the thyroid in amiodarone-associated thyrotoxicosis // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1987. – Vol. 11. – P. 197-204.
242. Национальное руководство по эндокринологии. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 628 с.
243. Melmed S., Nademanee K., Reed A.W. et al. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1981. – Vol. 53. – P. 997–1001.
244. Berry M.J., Grieco D., Taylor B.A. et al. Physiological and genetic analyses of inbred mouse strains with a type I iodothyronine 5' deiodinase deficiency // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92. – P. 1517-1528.
245. St. Germain D.L., Hernandez A., Schneider M.J. et al. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals // *Thyroid.* – 2005. – Vol. 15. – P. 905-916.
246. Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L., Hubalewska A., Thera D. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018;7:55–66.
247. Ruzieh M, Moroi M, Aboujamous N et al. Meta-Analysis Comparing the Relative Risk of Adverse Events for Amio-

- darone Versus Placebo. *Am J Cardiol.* 2019. doi:10.1016/j.amjcard.2019.09.008
248. Ahmed S., Van Gelder I., Wiesfeld A., Van Veldhuisen D., Links T. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(3):388394. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x
249. Loy M., Perra E., Melis A., Cianchetti M.A., et al. Color Flow Doppler Sonography in the Differential Diagnosis and Management of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Ultrasound Q.* 2007;23(4):297. doi:10.1097/01.ruq.0000302207.17812.a0
250. Eaton S.E., Euinton H.A., Newman C.M., et al. Clinical experience of amiodarone induced thyrotoxicosis over a 3-year period: Role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol.* 2002;56:33–8
251. Theodoraki A., Vanderpump M.P.J. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:172–176.
252. Pattison D., Westcott J., Lichtenstein M. et al. Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nucl Med Commun.* 2015;36(4):356-362.
253. Censi S., Bodanza V., Manso J. et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosi: Differential Diagnosis Using 99mTc-SestaMIBI and Target-to-Background Ratio (TBR). *Clin Nucl Med.* 2018;43(9):655-662.
254. Powell D., Nwoke F., Goldfarb R., Ongseng F.. Tc-99m sestamibi parathyroid gland scintigraphy: added value of Tc-99m pertechnetate thyroid imaging for increasing interpre-

- tation confidence and avoiding additional testing. *Clin Imaging*. 2013;37(3):475-479. doi:10.1016/j.clinimag.2012.09.017.
255. Pearce E.N., Farwell A.P., Braverman L.E. Thyroiditis // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 2646-2655.
256. Bogazzi F., Bartalena L., Martino E.: Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 2529–2535.
257. Thiel A., Schott M. Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 2: A Randomized Clinical Trial. *Yearbook of Endocrinology*. 2012;2012:151-153. doi:10.1016/j.yend.2012.05.036.
258. Krishnan A., Khan E. Amiodarone induced thyrotoxicosis? type2. *Endocrine Abstracts*. 2017. doi:10.1530/endoabs.48.cb7.
259. Ryan L.E., Braverman L.E. et al. Can amiodarone be restarted after amiodarone-induced thyrotoxicosis? // *Thyroid*. – 2004. – Vol. 14. – P. 149-153.
260. Refetoff S., Weiss R.E., Usala S.J. et al. The syndromes of resistance to thyroid hormone: update // *Endocr. Rev.* – 1994. – Vol. 3. – P. 336-342.
261. Tomisti L., Materazzi G., Bartalena L., Rossi G., Marchello A. et al.: Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3515–3521.
262. Kaderli R.M., Fahrner R., Christ E.R., Stettler C., Fuhrer J., Martinelli M., Vogt A., Seiler C.A.: Total thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis in the hyperthyroid state. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016;124:45–48.
263. Houghton S.G., Farley D.R., Brennan M.D., van Heerden J.A., Thompson G.B., Grant C.S.: Surgical management of

- amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg* 2004;28:1083–1087.
264. Gough J., Gough I.R.: Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg* 2006;30:1957–1961.
265. Cappellani D., Papini P., Pingitore A. et al. Comparison between total thyroidectomy and medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. doi:10.1210/clinem/dgz041.
266. Klein I. 2008 Endocrine disorders and cardiovascular disease. In: Libby P et al. (eds) *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th edition. Saunders/Elsevier, Philadelphia, PA, pp 2033–2047.
267. Uy H.L., Reasner C.A., Samuels M.H. Pattern of recovery of the hypothalamicpituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *The American Journal of Medicine*, 1995,- 99(2), 173–179. doi:10.1016/s0002-9343(99)80137-5.
268. Bogazzi F., Tomisti L., Ceccarelli C., & Martino E. (2010). Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a cautionary note. *Clinical Endocrinology*, 72(1), 133–134. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03600.x
269. Maqdasy S., Benichou T., Dallel S., Roche B., Desbie F., Montanier, N., Tauveron I. (2018). Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Update and review of the literature. *Annales d'Endocrinologie*. doi:10.1016/j.ando.2018.05.001
270. Stott D.J, Rodondi N., Kearney P.M, Ford I., et al.; TRUST Study Group: Thyroid hormone therapy for older adults with

- subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017; 376:2534–2544.
271. Refetoff S., Weiss R.E., Usala S.J. The syndromes of resistance to thyroid hormone // *Endocr. Rev.* – 1993. – Vol. 14. – P. 348-399.
272. Beck-Peccoz P., Mannavola D., Persani L. Syndromes of thyroid hormone resistance // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2005. – Vol. 66. – P. 264-269.
273. Grun J.P., Meuris S., De Nayer P. et al. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1997. – Vol. 46. – P. 719-725.
274. Goodwin T.M., Montoro M., Mestman J.H. et al. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – Vol. 75. – P. 1333-1337.
275. Pekary A.E., Jackson I.M., Goodwin T.M. et al. Increased in vitro thyrotropic activity of partially sialated human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform moles of patients with hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol. 76. – P. 70-74.
276. Desai J., Yassa L., Marqusee E., George S. et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145. – P. 660-664.
277. Lazarus J.H. Thyroid disease in pregnancy and childhood// *Minevra Endocrinol.*-2005.-Vol.30.-P.71-87.
278. Tachi J., Amino N., Tamaki H. et al. Long term followup and HLA association in patients with postpartum hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1988. – Vol. 66. – P. 480-484.

279. Sarvghadi F., Hedayati M., Mehrabi Y. et al. Follow up of patients with postpartum thyroiditis: a population-based study // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27. – P. 279-282.
280. Koh L.K., Greenspan F.S., Yeo P.P. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature // *Thyroid*. – 1997. – Vol. 7. – P. 891-896.
281. Doi F., Kakizaki S., Takagi H. et al. Long-term outcome of interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C // *Liver Int*. – 2005. – Vol. 25. – P. 242-246.
282. Miller K.K., Daniels G.H. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2001. – Vol. 55. – P. 501-508.
283. Baethge C., Blumentritt H., Berghofer A. et al. Long-term lithium treatment and thyroid antibodies: a controlled study // *J. Psychiatry Neurosci*. – 2005. – Vol. 30. – P. 423-427.
284. Hedberg C.W., Fishbein D.B., Janssen R.S. et al. An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef // *N. Engl. J. Med*. – 1987. – Vol. 316. – P. 993-998.
285. DeSimone C.P., Lele S.M., Modesitt S.C. Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and 1131 therapy // *Gynecol. Oncol*. – 2003. – Vol. 89. – P. 543-548.
286. Dunzendorfer T., deLas Morenas A., Kalir T. et al. Struma ovarii and hyperthyroidism // *Thyroid*. – 1999. – Vol. 9. – P. 499-502.
287. Giralt S.A., Dexeus F., Amato R. et al. Hyperthyroidism in men with germ cell tumors and high levels of beta-human

- chorionic gonadotropin // *Cancer*. – 1992. – Vol. 69. – P. 1286-1290.
288. Bell G.M., Sawers J.S., Forfar J.C. et al. The effect of minor increments in plasma thyroxine on heart rate and urinary sodium excretion // *Clin. Endocrinol.* - 1983. – Vol. 18. – P. 511-516.
289. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M. et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295. – P. 1033-1041.
290. Als C., Gedeon P., Rosler H. et al. Survival analysis of 19 patients with toxic thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2002. – Vol. 87. – P. 4122-4127.
291. Carr K., Mcleod D.T., Parry G. et al. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone tests using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment // *Clin. Endocrinol.* – 1988. – Vol. 28. – P. 325-333.
292. Sawin C.T., Geler A., Wof P.A. et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atria fibrillation in older person// *N.Engl.J.Med.*-1994.-Vol.331.-P.1249-1252.
293. Tenerz A., Forberg R., Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? // *J. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 228. – P. 229-233.
294. Monreal M., Lafoz E., Foz M. et al. Occult thyrotoxicosis in patients with atrial fibrillation and an acute arterial embolism // *Angiology*. – 1988. – Vol. 39. – P. 981-985.
295. Faber J., Jensen I.W., Petersen L. et al. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in

- postmenopausal women // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1998. – Vol. 48. – P. 285-290.
296. Sgarbi J.A., Villaca F.G., Garbeline B. et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 1672-1677.
297. Faber J., Wiinberg N., Schifter S. et al. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 145. – P. 391-396.
298. Marqusee E., Haden S.T., Utiger R.D. Subclinical thyrotoxicosis // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1998. – Vol. 27. – P. 37-49.
299. Toft A.D. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism // *N. Engl. J. Med.* – 2001. - Vol. 345. – P. 512-516.
300. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 228-238.
301. Woeber K.A. Observations concerning the natural history of subclinical hyperthyroidism // *Thyroid.* – 2005. – Vol. 15. – P. 687-691.
302. Col N.F., Surks M.I., Daniels G.H. Subclinical thyroid disease: clinical applications // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 239-243.
303. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med.* 2020 Jan 23;382(4):341-352.

VIII FƏSİL

DİFFUZ VƏ DÜYÜNLÜ QEYRİ-TOKSİKİ UR

XBT kateqoriyası: *E01.0- Diffuz (endemik) ur, yod çatışmazlığı ilə əlaqədar*

E01.1 - Çoxdüyünlü (endemik) ur, yod çatışmazlığı ilə əlaqədar

E01.2 - Ur (endemik), yod çatışmazlığı ilə əlaqədar, dəqiqləşdirilməmiş

E01.8 - Qalxanabənzər vəzinin digər xəstəlikləri, yod çatışmazlığı ilə əlaqədar, və oxşar vəziyyətlər

E04.0 – Qeyri-toksik diffuz ur

E04.1 – Qeyri-toksik təkdüyünlü ur

E04.2 – Qeyri-toksik çoxdüyünlü ur

E04.8 – Qeyri-toksik urun digər dəqiqləşdirilmiş formaları

E04.9 – Dəqiqləşdirilməmiş qeyri-toksik ur

“Qeyri-toksik ur” termini ilə qalxanabənzər vəzinin hipo və ya hipertireozun inkişafı ilə müşayiət olunmayan və ya iltihabın və yaxud yenitörəmənin nəticəsi olmayan diffuz və ya lokal (düyünlü) hipertrofiyalı xəstəliyini qeyd edirlər. Qalxanabənzər vəzi toxumalarının lokal hipeplaziyası nəticəsində meydana çıxmış diskret törəməni onun düyünü adlandırırlar. Hər hansı bir ərazinin əhalisi arasında diffuz və düyünlü qeyri-toksiki urla xəstələnmə bu ərazidə yodun nə qədər əlçatan olmasından asılıdır (cədvəl 8.1). Yod çatışmazlığı olan konkret sahələrdə urun müşahidə olunan endemik formaları və sporadik ur ayırd edilməlidir. Ərazidə uşaqlar arasında urun yayılmasının orta göstəricisi onların bölgüsünün əsas prinsipidir. Əgər xəstəliyin yayılması 5% - dən yüksəkdirsə o endemik, azdırsa – sporadik ur hesab olunur. Xəstələnməyə çoxsaylı müxtəlif amillər təsir göstərir (yod təminatı, siqaretdən istifadə, yaş, cinsi mənsubiyyət). Bundan başqa, urun ilkin aşkar olun-

ması ehtimalı tətbiq olunan diaqnostiki üsulla müəyyən edilir (USM və ya palpasiya zamanı qalxanabənzər vəzinin həcmnin təyin olunması). Məsələn, qalxanabənzər vəzinin kütləvi USM aparılması zamanı yetkin insanlarda urun mövcudluğunu 30 - 50% hallarda aşkar edirlər. Yaşlı insanlarda və yod çatışmazlığı olan ərazilərdə urla xəstələnmə daha yüksəkdir. Autopsiya zamanı vəfat edənlərin 50%-də qalxanabənzər vəzidə ayrı-ayrı düyünlər aşkar edilir [1] və bu, USM zamanı tiroid düyünlər aşkar edilən ümumi yetkin sağlam insanların 60%-nə bərabər tutulur (cədvəl 8.2) [2].

Cədvəl 8.1

Müxtəlif ifadə olunmuş yod çatışmazlığı zamanı yod çatışmazlığı xəstəliklərinin əsas spektri

Yod çatışmazlığı	Yoduriyanın medianı, mqg/l	Xəstəliklərin spektri
Ağır	< 25	Sinir sisteminin inkişafındakı qüsurlar Reproduktiv pozulmalar Yüksək uşaq ölümü Ur Hipotireoz
Orta	25 – 60	Orta və yuxarı yaş qrupunda tireotoksikoz
Yüngül	60 – 120	Yuxarı yaş qrupunda tireotoksikoz

Cədvəl 8.2

Yod çatışmazlığı patologiyasının spektri

Bətndaxili dövr	Abortlar Ölü döl Anadangəlmə anomaliyalar Perinatal ölümün artması Uşaq ölümünün artması Nevroloji kretinizm: <ul style="list-style-type: none"> • əqli gerilik • lal-karlıq
-----------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> • çəpgözlük Miksedematoz kretinizm (hipotireoz, cırtdan boyluluq): <ul style="list-style-type: none"> • əqli gerilik • kiçik boyluluq • hipotireoz Psixomotor (pozğunluqlar) pozuntular
Yenidoğulmuşlar	Neonatal hipotireoz
Uşaq və yeniyetmələr	Əqli və fiziki inkişafdakı (pozğunluqlar) pozuntular
Yaşa dolmuşlar	Ur və onun ağırlaşmaları Yodla induksiya olunmuş tireotoksikoz
Bütün yaşlarda	Ur Hipotireoz Koqnitiv funksiyanın pozulmaları Nüvə faciəsi zamanı radioaktiv yodun udulmasının artması

Etiologiya və patofiziologiya

Urun baş verməsinə səbəb olan xarici təsirlərə siqaret çəkməni, infeksiya xəstəlikləri, bəzi dərman preparatlarını və kimyəvi birləşmələri aid edirlər [3].

Aşağıdakı hallar genetik məqamların roluna işarə edirlər:

- əksər hallarda ur eyni ailənin üzvlərində müşahidə edilir;
- bir qayda olaraq, eyni yumurta əkizlərinin hər ikisi urla xəstələnirlər, müxtəlif yumurta əkizlərində isə onlardan biri xəstələndikdə, digərində patologiyanın inkişafı ehtimalı bu ailə üçün xarakterik göstəricidən yüksək olmur;

- endemik ur qadınlarda və kişilərdə eyni tezliklə müşahidə olunur, halbuki, sporadik ur qadınlarda daha çox inkişaf edir (müxtəlif məlumatlara əsasən 7 – 9 dəfə artıq);

- yod çatışmazlığının proqramının uğurla yerinə yetirildiyi ərazilərdə belə urla xəstələnmə müəyyən qədər qalır.

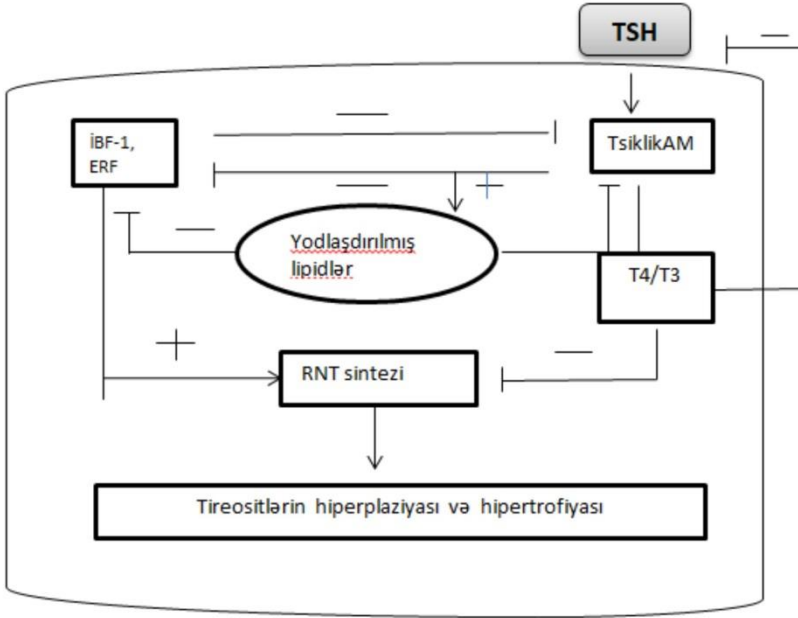
Ura irsi meyilli ailələrin genetik xüsusiyyətlərinin tədqiqi zamanı tireodit hormonların normal sintezinin pozulmasına səbəb anomaliyaları olan bir neçə geni aşkar etmək mümkün olmuşdur. Onlara TQ-ni – natrium və yodidin (NİS) zülal kotransportyorunu, TPO, pendrinin (PDS) və TSH hasil olunmasını kodlaşdıran genlər aiddir. Bu mutasiyaların lokalizasiya olunduğu üç lokus göstərilmişdir – 14q, Xp22 və 3q26 [4, 5]. Ayrıca ailələrin üzvləri arasında urun irsi keçməsinin autosom-dominant tipinin mövcudluğu göstərilə də, digər ailələrdə, irsən keçmə poligendir. Buna görə də, toksiki urun inkişafına səbəb olan konkret geni identifikasiya etmək mümkün olmur.

Uzun müddət hesab olunmuşdur ki, tiroid hormonların sintezini pozan amillərin təsiri zamanı qalxanabənzər vəzinin hipeplaziyasını təyin edən əsas amil TSH-dır. TSH-ın güclü sintezi (məsələn, hipofizin TSH produksiya edən nadir şişləri) ilə müşayiət olunan vəziyyətlərdə qalxanabənzər vəzinin böyüməsi müşahidə olunur [6]. Qalxanabənzər vəzinin hipeplaziyası Qreyvs xəstəliyi, autoimmun xəstəlik üçün də xarakterikdir [7]. Qreyvs xəstəliyi zamanı urun inkişafı antitiroid preparatların izafi tətbiqinə cavab olaraq TSH hasil olunmasının güclənməsi nəticəsində müşahidə oluna bilər. Ur TSH hasil olunmasını kodlaşdıran genin mutasiyası ilə əlaqədar irsi qeyri-immun hipertireoz üçün tipikdir [8]. Bu irsi patologiya - qalxanabənzər vəzinin hiperplaziyasının patogenezinə “TSH - TSH” sistemində qarşılıqlı fəaliyyətin pozulmuş rolunun çox yaxşı nümayişidir [9].

Lakin, qeyri-toksiki urlu xəstələrinin əksəriyyətində qanda TSH-ın konsentrasiyası normadan kənara çıxmır [3]. Belə güman etmək olar ki, TSH-ın normal konsentrasiyası fonunda yodun qalxanabənzər vəziyə daxil olmasının azalmasına gətirib çıxaran istənilən təsir bu vəzinin hipeplaziyasına səbəb ola bilər.

Bir çox hallarda qalxanabənzər vəzi hiperplaziyası induksiyasının TSH və TSH-sərbəst mexanizmləri urun inkişafı zamanı eyni zamanda aktivləşirlər. Bu yolların hər ikisi urun patogenezinə əhəmiyyət

daşıyır. Tireositlərin proliferasiyası və defferensiasiyası sürətinin tənzimlənməsində digər amillər də iştirak edirlər, məsələn müxtəlif böyümə faktorları, QBV həm qandan daxil olur, həm də orada auto- və ya parakrin sintez olunur (şəkil. 8.1) [9].



Şəkil 8.1. Toxuma böyümə faktorlarının nəzəriyyəsi

Burada əsas rol autokrin boy faktorlarına ayrılır, belə ki, insulinə-bənzər 1-ci tip boy faktoru, epidermal boy faktoru və fibroblastların boy faktoru. Bunlar qalxanabənzər vəzdə Y səviyyəsinin azlığı şəraitində tireositlərə güclü stimulaedici təsir göstərilir. Yaxşı məlumdur ki, Y öz-özlüyündə yalnız tireoid hormonlarının sintezi üçün substrat deyil, həm də boy və qalxanabənzər vəzin funksiyasını requlyasiya edir. Tireositlərin proliferasiyası Y intratireoid səviyyəsi ilə tərs asılıqlı əlaqədə yerləşir. Yodun yüksək dozaları onun udulmasını, onun orqanifikasiyasını, tireoid hormonlarının sintezini və sekresiyasını, qlükozanın və aminturşuların udulmasını inhibə edir. Y tireositə daxil olaraq, yalnız tireoqlobulində tirozil qalıqları ilə deyil, həm də lipidlərlə

qarşılıqlı əlaqədə olur. Əmələ gəlmiş bu birləşmə nəticəsində (yodolaktonlar və yodaldehidlər) autokrin boy faktorlarının məhsullarının əsas fizioloji blokatorları kimi xidmət edirlər. İnsanın qalxanabənzər vəzisində bir çox müxtəlif yodolaktonlar, membran polidoymamış yağ turşularının (araxidon, dokzaheksan və b.) laktoperoksidaza və hidrogen peroksidinin iştirakı ilə Y-un qarşılıqlı təsiri hesabına əmələ gəlir. Xroniki yod çatışmazlığı şəraitində yod lipidlərinin-maddələr, tərkibində autokrin boy faktorlarının proliferativ effektlər (insulinəbənzər 1-ci tip boy faktoru, fibroblastların boy faktoru, epidermal boy faktoru) əmələ gəlməsi azalır [10]. Bundan başqa, yod çatışmazlığında autokrin boy faktorlarının TSH boy effektlərinə həssaslığının artması baş verir, proliferasiyanın inhibitoru kimi xidmət göstərən, transformasiyaedici boy-b faktorunun sintezi azalır, angienez aktivləşir. Bütün bunlar QBV böyüməsinə, yoddefisitli urun əmələ gəlməsinə səbəb olur.

Urun inkişafı prosesinin əvvəlində vəzi toxumalarında struktur-funksional heterogenlik aşkar olunur, funksional avtonom ocaqlar meydana çıxır (yəni, TSH-ın konsentrasiyasından asılı olmayaraq tireod hormonlar produksiya edilir), əksər hallarda lokal qansızmalar müşahidə olunur.

Qalxanabənzər vəzidə morfoloji fərqlənməyən hiperplastik düyünlərin strukturlarının diqqətli təhlili göstərir ki, əslində onlar öz mənşəyinə görə həm mono-, həm də poliklonal ola bilərlər. Çox güman ki, qalxanabənzər vəzinin monoklonal adenomaları yeni törəmələrin inkişafının mərhələlərindən biridir. Onların meydana çıxması – tireoisitlərdə somatik mutasiyaların toplanmasının nəticəsi olub, bu hüceyrələrdən birinin güclü şəkildə proliferasiya etməsinə gətirib çıxarır. Belə hallarda hiperplastik düyünlərin bütün hüceyrələri – bu yeganə hüceyrənin törəmələridir [11].

Qalxanabənzər vəzi düyünlərinin toxumaları histoloji olaraq kolloidin çoxluğundan dardılmış, qeyri-bərabər böyümüş, deformasiyaya uğramış follikullardan ibarətdir. Bəzən cüzi kolloid damcıları ilə

dolmuş və gərilməmiş tireositlərdən ibarət daha kiçik follikulların klasterlərinə də rast gəlinir. Əksər hallarda düyünün hüdudları qeyri-dəqiqdir, onların tam inkapsulyasiyası müşahidə olunmur, düyünlər arasında qalxanabənzər vəzinin saxlanılan toxumasının strukturu pozulur. Lakin, bəzən dəqiq hüdudlu düyünlər də müşahidə olunur. Belə hallarda qalxanabənzər vəzinin düyünlərarası toxuması normal strukturunu və funskiyalarını qoruyub saxlayır. Dəqiq hüdudlu düyünü follikulyar adenomadan fərqləndirmək asan deyil və bir çox mütəxəssislər bu cür düyünləri kolloidli və ya adenomatozlu adlandırırlar.

Xəstəliyin gedişi

Qeyri-toksik ur əksər hallarda qadınlarda müşahidə olunur. Normal şəraitdə cinsi yetişkənlik qalxanabənzər vəzinin əhəmiyyətli şəkildə böyüməsi ilə müşayiət olunmur. Buna görə də, cinsi yetişkənlik zamanı urun inkişafı fizioloji deyil, patoloji prosesdir [12]. Lakin, yod istehlakı orta səviyyədə olan ərazilərdə yaşayan qadınlarda qalxanabənzər vəzinin kütləvi USM-i göstərir ki, hamiləlik urun inkişafına səbəb olan aşkar amildir. Hamiləlikdən əvvəl qalxanabənzər vəzidə hər hansı xəstəliyi olan qadınlar hamiləlik zamanı urun inkişafına daha çox meyillidirlər. Hamiləlik zamanı qadınlarda qalxanabənzər vəzin böyüməsi onlarda onun aktivləşməsinə işarə edən biokimyəvi dəyişikliklərlə əlaqədardır. Xüsusilə də, qan zərdabında T_3 və T_4 səviyyəsinin nisbəti artır, eləcə də, TSH-ın konsentrasiyası bir qədər çoxalır. Bundan savayı, hamiləliyin 1-ci üçaylığında qalxanabənzər vəzinin xorionik qonadotropinlə stimulyasiyası mümkündür [13]. Təkrar hamiləlik qalxanabənzər vəzi patologiyasının inkişafına artıq yuxarı yaşlarda da gətirə bilər. Təqdim olunan məlumatlar qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin qadınlarda kişilərə nəzərən daha tez-tez rast gəlindiyini izah edir [14]. Qalxanabənzər vəzidə uzun müddət inkişaf edən qeyri-toksik düyünlərin gedişinə aparılan uzunmüddətli müşahidələr yetikin yaşlı şəxslərdə xəstəliyin gedişində iki nəticəni göstərməyə imkan vermişdir:

- xoşxassəli şişlər yavaş tempə böyüyür;

- böyüyən düyünlərin bədxassəli, stabil düyünlərin isə xoşxassəli olması fikri yanlışdır [15].

Kliniki şəkli.

Adətən, qalxanabənzər vəzi düyünləri tiroid hormonları izafi sintez etmələr və uyğun olaraq xəstədə qalxanabənzər vəzi disfunksiyasının kliniki şəkli də müşahidə olunmur. Beləliklə, qeyri-toksiki urun yeganə kliniki əlaməti qalxanabənzər vəzin böyüməsidir (şəkil 8.2, şəkil 8.3).



Şəkil 8.2 Diffuz ur



Şəkil 8.3 Düyünlü ur

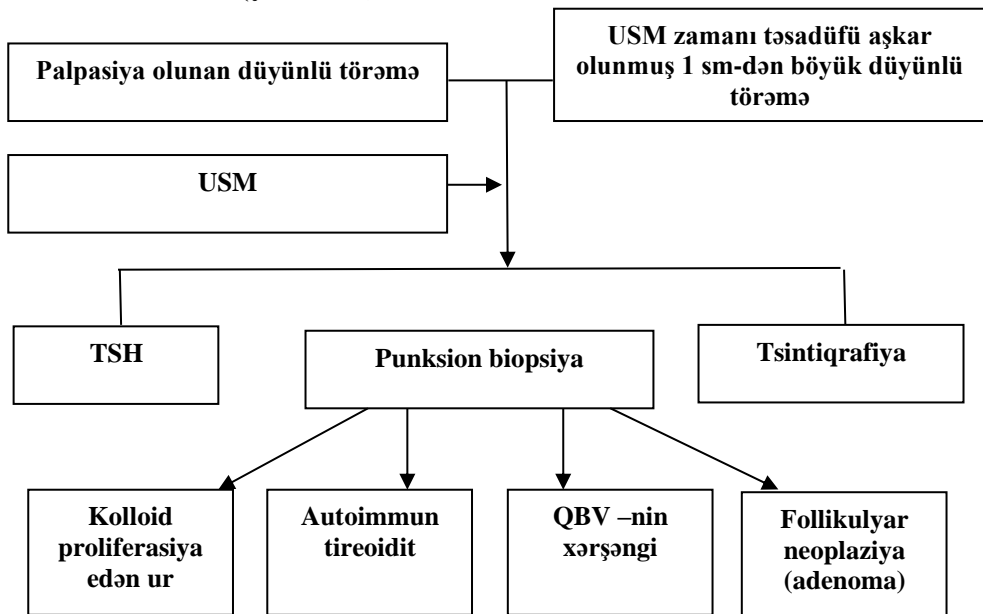
Qalan kliniki şəkil isə bu amillə əlaqədardır. Belə ki, qeyri-toksiki urdan əziyyət çəkən xəstələrin 70% boyun nahiyəsində narahatlıq hiss edir, qalanları isə arzuolunmaz kosmetik qüsurlar və ya bədxassəli törəmələrin inkişaf etməsi ilə bağlı narahatlıq hissi keçirirlər [3].

Əgər qalxanabənzər vəzinin böyüməsi çox böyük şəkildə təzahür edərsə, o zaman o, ətraf orqanları: traxeyanı, qida borusunu, boynun qan damarlarını sıxa bilər. Bu, tənəffüs zamanı xışıltı, udqunma funksiyasının pozulması, boğulma hissi kimi əlamətlərin meydana çıxmasına gətirib çıxara bilər. Bu əlamətləri Pemberton üsulunun köməyi ilə aşkar etmək mümkündür. Pembertonun üsulunda döş qəfəsinin yuxarı aperturu vasitəsilə döşarxası urun yüksəlməsi səbəbindən qolları yuxarı qaldırarkən yuxarı boş venanın keçici obstruksiyasına səbəb olur. Ur döş boşluğuna girişi bağlayır və venoz cərəyana mane olur. Bunun üçün xəstə əllərini başının üstündə qaldırır və müsbət simptomda 1-3 dəqiqədən sonra üzdə dəyişiklik (boyunun və uzun göyümtül rənglənməsi), başda ağırlıq hissi, başgicəllənmə və ya qulaqların batması, tənəffüsün inkişafıdır. Bu simptom döş sümüyüarxası ur üçün spesifik deyil. Limfoma səbəbiylə, döş qəfəsinin hər hansı etiologiyalı yuxarı aperturasının obstruksiyasında, keçici yuxarı boş vena sindromlu xəstələrdə rast gələ bilər. Qırtlaq sinirlərinin basılması səbəbindən baş verən xışıltı qeyri-toksik ur üçün deyil, qalxanabənzər vəzinin karsinoması üçün daha xarakterikdir. Lakin bu cür patologiya zamanı səs tellərinin qismən iflici müşahidə oluna bilər. Ayrı-ayrı düyünlərdə qansızmalar və ya kistaların formalaşması zamanı bu yerlərdə kəskin ağrı müşahidə oluna bilər, sürətli ödem və lokal “şişlərin” meydana çıxması isə yaxın orqanların basılması əlamətlərinin güclənməsinə və ya meydana çıxmasına imkan verir [3].

Tiroid düyünlər əksər hallarda xoşxassəli hiperplastik (və ya kolloid) törəmələr və ya xoşxassəli follikulyar adenomalar olurlar. Ətraflı müayinə zamanı qalxanabənzər vəzidə aşkar olunan düyünlərin yalnız 5-10%-ni karsinoma kimi tanıyırlar. Beləliklə, aşkar olunan düyünlərin

tiplərinin differensial diaqnostikası - hiqplaziyalı dūyūnlərin və həqiqi şişlərin fərqləndirilməsinə və mövcud şişlərin bədxassəlik dərəcəsinin təyin olunmasına gətirilir.

Sağlam şəxslərin (əhalinin kütləvi dispanserizasiyası) profilaktika məqsədilə müayinə olunmasının geniş yayılması və tibbi praktikaya vizual diaqnostika üsullarının tətbiqi qeyd olunan məsələlərin həllində xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Qalxanabənzər vəzinin palpator təyin olunmuş ölçüləri həmişə boyun quruluşunun anatomik xüsusiyyətlərinin səbəblərinə, qalxanabənzər vəzin özünün aşağı yerləşməsi və ya döş sümüyüarxası ura görə həqiqi ölçülərlə uyğun gəlmir. Məsələn, əgər palpasiyanın göstəricilərinə görə qalxanabənzər vəzinin ölçülərinin artması və ya dūyūnlü törəmələrin varlığı haqqında nəticə çıxarılıbsa, xəstədə qalxanabənzər vəzinin USM keçirilməsi göstərişdir. Məsələn, qalxanabənzər vəzinin USM-i zamanı sağlam insanların 60%-də bu vəzinin toxumalarında dūyūnlər aşkar olunur [2]. Beləliklə, anlaşılmaqların əsas sayı tamamilə xoşxassəlidir və kliniki olaraq heç vaxt təzahür etmirlər (şəkil.8.4).



Şəkil 8.4. Diaqnostik alqoritm

Bədxassəli düyünlərin identifikasiyası üçün anamnezin məlumatlarının ətraflı şəkildə toplanması və diqqətli həkim müayinəsi zəruridir. Müvafiq laboratoriya testlərinin aparılması və qalxanabənzər vəzinin vizuallaşdırıcı üsullarla müayinəsi də vacibdir. Belə hallarda, qalxanabənzər vəzinin şübhəli düyünündən toxuma nümunələrinin alınması ilə aspirasion biopsiyası da çox vacibdir. Əgər göstərilən diaqnostik sxem tam realizə olunursa, o zaman xəstələrin əksəriyyətində, adətən, xəstəliyin bədxassəlik dərəcəsini birmənalı şəkildə müəyyən etmək mümkün olur [3].

Anamnez və fizikal müayinə

Prosesin xoşxassəli xarakterini göstərən anamnez məlumatlarına Xaşimoto xəstəliyinə, xoşxassəli ura və ya qalxanabənzər vəzi düyünlərinə irsi meyilliyi; hipo – və ya hiperteriozun simptomatikasını; mövcud düyünün xəstə tərəfindən qeyd olunan ağrı və yüksək həssaslığı ilə müşayiət olunan və gözlənilməz böyüməsi hallarını (bu əlamətlər kistalar və ya lokal yarıkəskin tireodit üçün xarakterikdir) aid edirlər [3].

Bədxassəli yenitörəmənin yaranması ehtimalını artıran anamnez məlumatlarına xəstənin gənc (20 yaşa qədər) və ya ahıl (60 yaşdan yuxarı) yaşını; kişi cinsinə mənsubiyyətini; uşaq və ya yeniyetmə yaşlarında boynunun ionlaşdırıcı şüalanmaya məruz qalması hallarının mövcudluğunu; düyünün sürətlə böyüməsini; bir qədər əvvəl baş vermiş səs dəyişikliyi, tənəffüs və udqunma funksiyasının pozulmasını; qalxanabənzər vəzi xərçənginə və ya 2-ci tip çoxsaylı endokrin neoplaziyalara irsi meyilliyi aid edirlər [3].

Qalxanabənzər vəzinin həkim müayinəsi nəticəsində aşkar olunan əlamətlərinə düyün toxumalarının yüksək sıxlığını, onun düzgün olmayan formasını, düyünü örtən və ya yaxın toxumalara onun təsbit olunmasını, səs tellərinin iflicini, regional limfa düyünlərinin mümkün limfadenopatiyasını, bədxassəli yeni törəmələrini aid edirlər (cədvəl 8.3).

QBV düyünlərinin bədxassəli təbiətinin risk faktorları

<p>Anamnez Yaşı < 20 yaxud > 60 Boynun və ya üzün şüalanması Kişi cinsi QBV-nin medulyar xərçənginin ailə anamnezi Müşahidə dövründə düyünün ölçülərinin böyüməsi Səsin batması</p> <p>Fizikal müayinənin nəticələri Ağrısız sıx və ya bərk düyün Regional limfadenopatiya Əhatə edən toxumalarla bitişməsi Səs bağlarının iflici</p>

Düyünün ölçüsü onun bədxassəli olmasını müəyyən edən amil deyildir. Qalxanabənzər vəzi xərçənginin aşkar olunması tezliyi həm palpasiya olunan, həm də, olunmayan düyünlər üçün eynidir. Lakin, qalxanabənzər vəzinin mikropapilyar xərçəngi zamanı şişin ölçüsü 1 sm.-dən kiçik olduqda gedişin proqnozu müsbət olduğu halda, bəzi mütəxəssislər diametri bundan artıq olan və USM və ya kliniki müayinə zamanı düyünün bədxassəli olması haqqında məlumatlar əldə edildikdə şübhəli düyünləri ətraflı şəkildə müayinə etməyi tövsiyə edirlər [2,16-18].

QBV düyünlərinin bədxassəliyinin kliniki və ultrasonoqrafik əlamətləri

Əlamətlər	
Kliniki	Ultrasonoqrafik
<p>Anamnez məlumatları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gənc (20-yə qədər) yaxud ahıl (60-dan yuxarı) yaş • Kişi cinsi • Uşaq və ya yeniyetmə yaşında boynun ionlaşdırıcı şüalanmaya məruz qalması 	<ul style="list-style-type: none"> • Yenitörəmənin zəif exogenliyi • Qeyri-düzgün sərhədlər • Düyündə kalsifikatorların olması • Qalonun olmaması

<ul style="list-style-type: none"> • Düyünün tez böyüməsi • Yaxınlarda səsin dəyişməsi, tənəffüs və udqunmanın pozulmasının baş verməsi • QBV xərçənginə yaxud 2-ci tip çoxsaylı endokrin neoplaziyalara irsi meyillilik <p>Boynun həkim müayinəsinin məlumatları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Düyün toxumalarının yüksək sıxlığı • Düyünün qeyri-düzgün forması • Düyünün ona yaxın və ya örtən toxumalara təsbitlənməsi • Səs bağlarının iflici • Regional limfatik düyünlərin limfadenopatiyası 	<ul style="list-style-type: none"> • Daxili və ya mərkəzi qan təchizi <p>Xərçəng ehtimalı azdır</p> <ul style="list-style-type: none"> • Törəmədən heç bir əks-səda yoxdur (ola bilsin ki, bu kistadır) • Düyün yüksək exogenli homogen struktura malikdir
---	--

Qalxanabənzər vəzisində çoxsaylı düyünləri olan xəstələrdə qalxanabənzər vəzi xərçənginin aşkar olunması riski bir düyün olduğu riskindən heç də az deyildir. Belə hallarda hər bir konkret düyündə xərçəngin inkişafı ehtimalı daha aşağıdır: o, düyünlərin sayına uyğun olaraq azalır və nəticədə xərçənglə xəstələnmə tezliyi bir düyündə olduğu kimi olur. Dominant düyün bir çox hallarda bədxassəli olsa da, təqribən halların 1/3-də xərçəng dominant olmayan düyünlərdə müşahidə olunur [15].

Kliniki elmi işlərin əksəriyyətində göstərildiyi kimi, QBV xərçənginin diaqnostikası anamnez məlumatlarına və qalxanabənzər vəzin həkim müayinəsinin nəticələrinə əsaslanarsa (cədvəl 8.4), o zaman təxminən 60% həssaslığı və təqribən 80% səciyyəviliyi ilə xarakterizə olunacaqdır [19, 20]. Bu elmi işlərin məlumatlarına əsasən, həkim müayinəsi məlumatlarına və anamnez göstəricilərinə görə xərçəng əlamətləri olmayan xəstələrin təqribən 20%-də sonralar QBV-nin verifikasiya edilmiş karsinoması aşkar olunmuşdur.

Laborator müayinələr

Birinci mərhələdə, yüksək həssaslıqlı üsulla qanda TSH-ın konsentrasiyasının və zərdabda sərbəst tiroid hormonların sayının təyin olunması ilə kifayətlənmək olar.

Əgər, qanda TSH-in səviyyəsi bu hormonu müəyyən etmək mümkün olmadığı qədər az olarsa, o zaman QBV-də ayrıca olaraq fəaliyyət göstərən toksiki düyünün mövcudluğunu təxmin etmək olar. Belə hallarda vəzinin sintiqrafiyasının aparılması göstərişir. Eyni zamanda, xəstənin ürək-damar sisteminin funksiyasının vəziyyətinə, xüsusilə qoca yaşlı xəstələrdə diqqət yetirilməsi tövsiyə olunur, TSH zərdabda konsentrasiyası 0,1 mMe/l aşağıdırsa qulaqcıqların fibrillya-siyasının inkişaf ehtimalı 3 dəfə artır [21]. Qalxanabənzər vəzinin xərçəngi olan xəstələrin qanında TSH-ın konsentrasiyası adətən normada olur.

Xroniki autoimmun tireoidit zamanı ultrasonoqrafik şəkil həddən artıq xarakterikdir: qalxanabənzər vəzi hipoxogendir, onun ölçüsü və daxili strukturu birtətəfli və ya ikitərəfli düyünlər kimidir. Azalmış exogenliyi olan düyünlərin aspirasion biopsiyasının aparılması göstərişdir: histoloji müayinə tireoidit ocaqlarını və epitel mənşəli düyünləri differensiasiya etməyə imkan verir.

Follikulyar hüceyrələrdən inkişaf edən qalxanabənzər vəzinin karsinomaları qana daxil olan çoxlu sayda tiroglobulin produksiya edə bilər. Çox təəssüf ki, TQ-ın konsentrasiyasının artması qalxanabənzər vəzidə bədxassəli yenitörəmələri olmayan bir çox digər xəstəliklərdə də müşahidə olunur. Buna görə də, bu göstəricinin karsinomaların qeyd olunan tipinin markeri kimi istifadə olunması qeyri-effektivdir. Medulyar karsinoma hallarının aşkar olunması məqsədilə, qalxanabənzər vəzi toxumalarında düyünləri olan bütün xəstələrin qanında kalsitoninin konsentrasiyasını təyin etmək tövsiyə olunur. Qalxanabənzər vəzində yenitörəmənin bu tipi olan bütün xəstələrin qanında kalsitoninin konsentrasiyası praktik olaraq artmış olur [22]. Lakin xərçəngin bu formasına çox nadir hallarda rast gəlinir və ölçüsü böyük olmayan

medulyar karsinomaların kliniki əhəmiyyəti də müəyyən olunmamışdır, testin göstərişi isə yüksəkdir. Kiçik ölçülü medulyar karsinomaların klinik əhəmiyyəti dəqiqləşməyib, analizin qiyməti isə yüksəkdir.

RET protoonkogenində baş verən mutasiyalar qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinomalarının irsi formalarını müəyyən edən molekulyar patologiyaların 95% hallarında iştirak edir [23]. Bununla əlaqədar olaraq, bəzi mütəxəssislər medulyar karsinomaya şübhəsi olan bütün xəstələrin RET genində mutasiyaların mövcudluğunun qiymətləndirilməsini tövsiyə edirlər (bu xəstələrin 4-6%-də RET genində mutasiya artıq mövcuddur). Əgər xəstədə mutasiya aşkar olunursa, o zaman bu cür yenitörəmənin onun qohumlarında da mövcudluğu ehtimalı yüksəkdir və onların vaxtında müayinə edilməsi göstərişdir. Əgər mutasiya yoxdursa, o zaman qohumların müayinəsi tələb olunmur və xəstədə total tireoidektomiya yerinə yetirilir, çünki medulyar karsinoma multisentrik artıma malikdir [24].

Tədqiqatı vizuallaşdıran üsullar

İndiki dövrdə düyünlü urun kliniki mövcudluğu zamanı xəstəliyin müalicə taktikasının təyin olunması və vizualizasiyası üçün USM daha münasib üsuldur. O, nəinki, qalxanabənzər vəzinin ölçülərini və morfologiyasını təyin etməyə, eləcə də, onun toxumalarında ayrı-ayrı düyünlərin aşkar olunmasına və müayinə edilməsinə də imkan verir. USM vasitəsilə hətta kiçik düyünləri də aşkar etmək mümkündür. Exo verməyən törəmələr (kistozlu) və yüksək exogenliyə malik olan homogen düyünlər bədxassəliyin daha aşağı riski ilə xarakterizə olunurlar [3,16].

Kiçik exogenliyə malik olan solid düyünlərin müayinə olunması zamanı USM çox effektivdir (şəkil. 8.5). Follikulyar hüceyrələrdən yaranan qalxanabənzər vəzinin karsinoması, xüsusilə də, əgər düyündə mikrokalsifikatlar mövcuddursa əksər hallarda bu cür görünür. Bu cür törəmə aşkar olunduqda qalxanabənzər vəzinin qalan hissəsinin USM-nin aparılması, eləcə də, regional limfa düyünlərinin tədqiq olunması zəruridir. USM, follikulyar karsinomanın inkişafının ilkin mərhələlərini

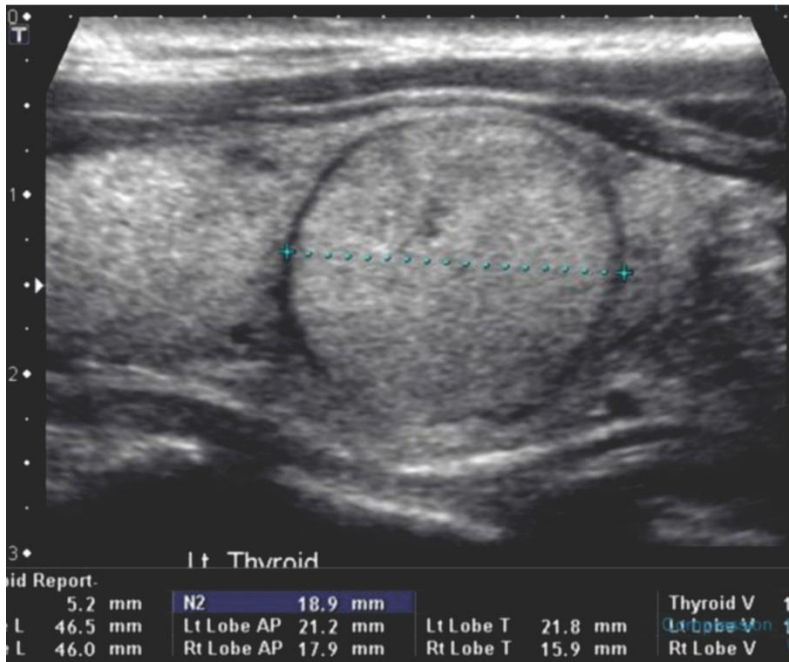
və palpasiya olunmayan düyünlərin (diametri təxminən 1 sm olan) də uğurla aşkar olunmasına imkan verir. Ultrasonoqrafiya vasitəsilə qalxanabənzər vəzidə kistozlu törəmələrin aspirasion biopsiyasının aparılması zamanı biopsiya olunan düyünün istiqamətini təyin etmək mümkündür [16]. Qalxanabənzər vəzinin kistaları onlarda olan mayenin aspirasiyası və sonra kistanın boşluğuna etanolun yeridilməsi ilə aradan qaldırılabilir (o, törəmələrin təkrarlanmasının qarşısını alır). Bu prosedurları ultrasonoqrafiya nəzarəti altında yerinə yetirmək daha münasibdir [25].

Keçirilmiş USM tədqiqatlarının getdikcə artan sayı və onların əhəmiyyətli nəticələri xəstənin idarə edilməsinin sonrakı taktikasında vahid terminologiyanın mövcudluğunu zəruri edir. Bu USM-mütəxəssislərinə və klinisistlərə bir-birini yaxşı başa düşməyə imkan verəcək, həmçinin aşkar edilmiş düyünlü zədələnmələr üçün vahid təsnifat sistemi, bunun əsasında tapılanların bədxassəli olma ehtimalını və onların sonrakı idarə edilmə taktikasını qiymətləndirmək mümkün olur.

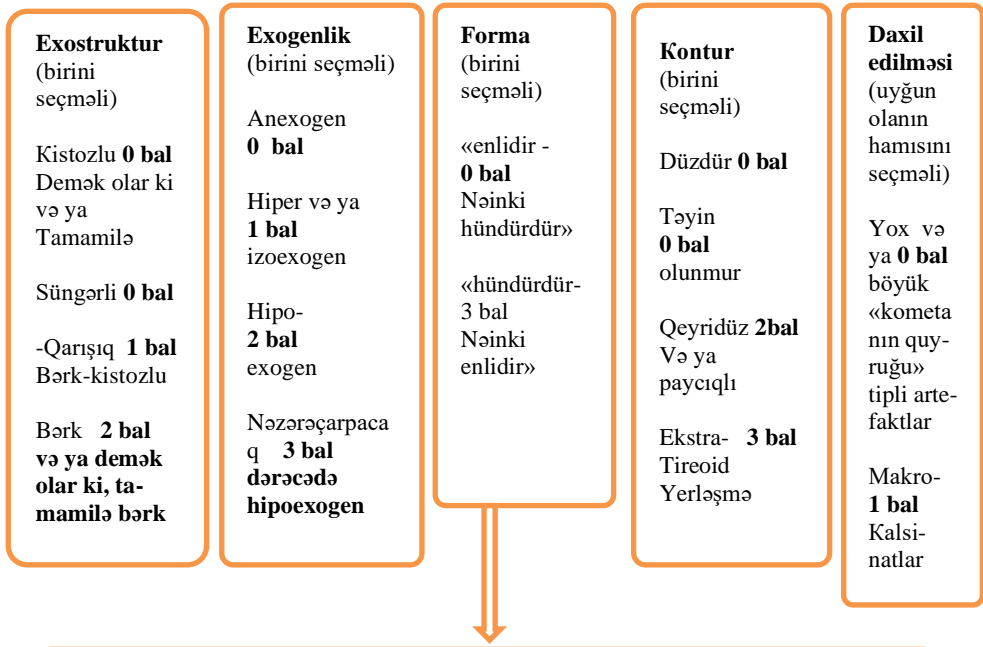
2009-cu ildə Eleonora Horvat həmmüəlliflərlə 8-illik perspektivli üçmərthələli tədqiqatın nəticələrini nəşr etmişlər, məqsədi vahid USM təsnifatını yaratmaq idi. Müəlliflər qalxanabənzər vəzin düyünlü zədələnmələri ilə ümumiyyətlə 1959 xəstənin USM-şəklini təhlil etmişlər. Bütün xəstələrə incə iynəli aspirasiya biopsiyası yerinə yetirilmiş, daha sonra sitoloji və histoloji tədqiqatların və tapılmış USM-meyarlarının nəticələrinin korrelyasiyası təhlil olunmuşdur.

Bu məlumatlar əsasında TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System. 2011 ildə Jin Young Kwak həmmüəlliflərlə istifadədə daha sadə model təklif etmişlər, şübhəli ultrasəs əlamətlərinin sayılmasına əsaslanır. Bu model K-TIRADS (Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System) adlandırılmışdır. Hal-hazırda klinik praktikada TI-RADS bir neçə modifikasiyası tətbiq olunur: çili, ukrayna, koreya və fransa. Bu modifikasiyaların prinsipial fərqləri yoxdur. Bu diaqnostik alətin həssaslığı və spesifikliyi uyğun olaraq 0,79 və 0,71 təşkil

etmişdir; bu onu göstərir ki, TI-RADS kateqoriyaları qalxanabənər vəzin xoşxassəli və bədxassəli düyünlərini qiymətləndirmək üçün perspektiv alətdir və sonrakı biopsiyaya qərar vermək üçün göstərişdir. 2017-ci ilin martında Journal of American College of Radiology yeni TI-RADS (ACR TI-RADS) versiyasını və onun istifadəsi üçün tövsiyələri nəşr etdirmişdir (şəkil.8.6). Daha da sadələşdirilmiş, yeni sxem nəzərdə tutur ki, sadalanan hər bir əlamətə müəyyən sayda ballar təyin olunacaq, daha sonra hesablamının nəticələrinə görə tapılmış törəməni mövcud olan kateqoriyalardan birinə aid etmək mümkün olacaq.



Şəkil 8.5 QBV düyünlü törəmənin US-şəkli



TI-RADS şkalası üzrə dərəcəni təyin etmək üçün hər sütundan alınan balların cəmi

0 bal	2 bal	3 bal	4-6 bal	7 bal
TR 1 Xoşxassəli	TR 2 Bədxassəli yə şübhə yoxdur	TR 3 Yəqin ki, xoşxassəli dəyişikliklər	TR 4 Şübhəli dəyişikliklər	TR 5 Bədxassəliliyin yüksək riski
İAB -sız	İAB -sız	≥1,5 sm müşahidə ≥2,5 sm İAB	≥1sm müşahidə ≥1,5 sm İAB	≥0,5 sm müşahidə ≥1,5 sm İAB

Şəkil 8.6. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): qalxanabənzər vəzin düyünlərinin ultrasəs təsnifatı

TI-RADS Komitəsinin müraciəti əsasında, yeni meyarlar təyin edilir: Bunlardan bədxassəliliyin aşağı riski ilə QBV düyünlü törəmələrində yerinə yetirilən biopsiyaların sayını azaltmağa, bütün mümkün olan düyünlü törəmələri qiymətləndirməyə imkan verir. Artıq işlənmiş terminlərə əsaslanmalıdır. USM-diaqnostikasında mütəxəssislər tərəfindən istifadə etmək sadə olmalıdır.

Kateqoriya 1 TI-RADS (normal qalxanabənzər vəz).

- Bədxassəli şişlər istisna olmaqla, kompleks exoqrafiyanın məlumatlarına əsasən QBV normasının müxtəlif variantları mövcuddur. QBV həcmi və strukturu yaşa, konstitusiyaya və xəstənin fizioloji vəziyyətinə uyğun gəlir.

Diffuz və ocaqlı xarakterli patoloji proseslərin həm düz, həm də dolaylı əlamətləri yoxdur. Təvsiyələr bunlardır: yaşa uyğun dinamik planlı müayinə; biopsiya nəzərə alınmayıb.

Kateqoriya 2 TI-RADS (xoşxassəli törəmələr)

QBV xoşxassəli dəyişiklikləri:

- sadə kistlər;
- kolloid düyünlər;
- autoimmün tireoiditin diffuz forması;
- izolə olunmuş makrokalsinatlar;
- İzoexogen düyünlər.

Vəziyyətlər - QBV keçirilmiş cərrahi əməliyyatlardan sonra stabil dəyişikliklər. Təvsiyələr bunlardır: hər 12 aydan sonra kontrol müayinə; biopsiya nəzərə alınmayıb.

Kateqoriya 3 TI-RADS (yəqin xoşxassəli törəmələr).

QBV xoşxassəli dəyişiklikləri xərçəng ehtimalı 2-5%-dən çox deyil:

- minimal atipik əlamətlərlə kolloid düyünlər;
- düyün əmələ gəlməsilə AİT diffuz forması;
- atipik və ya mürəkkəb kistlər, iltihab əlamətlərilə mayeli törəmələr.

Düyünün xarakteristikası: oval formalı, aydın sərhədləri, izoexogen və hiperexogen struktura. Təvsiyələr bunlardır: hər 6-12 ayda müşahidə. Göstərişlərə görə və ya xəstənin istəyinə görə düyünün hədəfli NİAB mümkündür.

Kateqoriya çox vaxt keçici olur, əgər dinamik USM nəticəsində bədxassəli prosesə şübhə yaranırsa, bu hal 4 kateqoriyaya daxil olur. Əgər kontrol USM-də müsbət dinamika və ya stabil ultrasəs şəkli qeyd olunubsa, bu hal 2 kateqoriyaya daxil olur. Əgər ikiqatlı NİAB nəticələrinə görə düyün xoşxassəlidirsə, sonrakı ultrasəs kontrolu onkoloji riskə göstəriş deyil.

Qısa müddətə (6-12 ay) əhəmiyyətli dərəcədə dəyişən QBV şübhəli düyünlərinə (ocaqlı dəyişikliklər) aiddir.

Bunlara aiddir:

- ölçüləri (həcmi artaraq 30-50% artıq olan);
- boz şkalada ultrasəs xarakteristikası (kalsinatlar, maye komponenti, kapsulun deformasiyası və s.);
- rəng xəritəsində qan axınının xarakteristikası;
- kompression elastoqrafiya rejimində rəng nümunəsi;
- elastoqrafiyada elastiklik göstəricisi 30-50% daha çox artan.

Bundan başqa, bu kateqoriyaya QBV müxtəlif exogenli düyünlər, strukturu və vaskulyarizasiyası birlikdə boyunun patoloji dəyişmiş limfatik düyünləri ilə (xüsusilə vidacilərlə), əvvəllər exoqrafiyada aşkar olunmayanlar daxildir.

4 TI-RADS kateqoriyası (bədxassəli törəməyə şübhələndikdə).

Aşkar olunmuş dəyişikliklər QBVX riskini göstərir və 5-80% təşkil edir. Xərçəng ehtimalı riskinin aşağı, orta (mülayim) və yüksək dərəcələrini ayırd edirlər. Bu qrupa aid törəmələrin əsas ultrasəs əlamətləri bədxassəlikdir (1-4 əlamətlərlə) və aşağıdakı xüsusiyyətləri vardır:

- eni, hündürlüyündən artıq;
- aydın olmayan, qeyri-düzgün sərhədləri;

- aşkar hipoexogenlik;
- mikrokalsinatlar;
- elastosonoqrafiyada yüksək sərtlik.

Bu qrupa daxildir:

- aşkar müxtəlif dərəcəli bədxassəlik əlamətlərilə kolloid düyünlər;
- düyün əmələ gəlməsilə AİT diffuz forması;
- atipik və ya mürəkkəb kistlər.

Tövsiyələr bunlardır: USM kontrolu altında NIAB. Punktatların sitoloji müayinəsindən nəticələri aldıqda, xoşxassəliyini və ya törəmənin xoşxassəli xarakterinin yəqinliyinin təsdiqində, onu TI-RADS 2 və ya uyğun olaraq 3 aid edir, 6 aydan sonra diqqətli ultrasəs monitorinqinin keçirilməsi güman edilir. QBVX sitoloji təsdiqində cərrahi müalicə haqqında sual həll olunur, əməliyyatdan əvvəlki dövrdə təkrar USM-də törəməni 6 kateqoriyaya keçirirlər.

TI-RADS 5 kateqoriya (yüksək ehtimalla əmələ gəlmiş qalxanabənzər vəzinin xərçəngi)

Bu kateqoriyaya QBV yüksək ehtimallı bədxassəli törəmələri – 80% artıq aiddir (5 ultrasəs əlamətindən artıq). Tövsiyələr bunlardır: USM kontrolu altında NIAB mütləqdir.

TI-RADS 6 kateqoriyası (qalxanabənzər vəzin sitoloji təsdiq olunmuş bədxassəli törəməsi).

6 kateqoriyaya morfoloji təsdiq olunmuş qalxanabənzər vəzi xərçəngi (QBVX) daxildir [26].

Müəlliflər törəmənin exostrukturunu süngərvari yalnız o halda təyin etməyi tövsiyə edirlər ki, o azı 50% böyük olmayan kistoz əlavələrdən ibarət olsun. Törəmənin konturlarının vəzi sərhədlərindən kənara çıxması adətən təsvir edilərkən genişlənmiş kimi və ya minimal kimi təsnif edilir. Geniş ekstratireoidli genişlənmə, bitişik toxumalara və/və ya damarlı strukturlara aşkar nüfuz etməsilə xarakterizə olunur və bədxassəliyin çox ehtibarlı əlamətidir, mənfi proqnostik faktordur.

Ekstratireoiddən minimal genişlənmə vəzi konturunun qabarıqlığı və ya formalaşma yerində exogenliyin azalması ilə şübhələnmə bilər, lakin bu meyarın proqnozlaşdırıcı dəyəri mübahisəlidir. Müəlliflər xüsusilə əgər digər kriteriyalara görə törəmə xoşxassəlidirsə, minimal ekstratireoid genişlənməni ehtiyatla təyin etməyi tövsiyə edirlər. Nəzərə almaq lazımdır ki, bu kriteriyalar tövsiyə xarakteri daşıyır, biopsiya və ya cərrahiyyə əməliyyatına davam etmək qərarı xəstə ilə müzakirə edildikdən sonra klinisist tərəfindən verilir, hər bir fərdi xəstə üçün bir çox digər risk faktorları, o cümlədən onun ailə anamnezi, yaşı, cinsi, müşayiət olunan xəstəlikləri və s. nəzərə alınır [27].

Traxeyanın kompressiyası dərəcəsinin aşkar olunması üçün iri ölçülü urdan əziyyət çəkən xəstələrdə boyun nahiyəsinin və divar aralığının rentgenoskopiyası tövsiyə olunur. Zəruri hallarda KT və ya MRT vasitəsilə urun ətraf orqanlara təsirini və döş boşluğuna böyümə dərəcəsinə qiymətləndirmək mümkündür.

Əvvəllər, ^{131}I , ^{123}I və ya $^{99\text{m}}\text{Tc}$ vasitəsi ilə sintiqrafiya qalxanabənzər vəzinin vizualizasiyasının əsas üsulu idi. Qalxanabənzər vəzi karsinomalarının əksər toxumaları yodu nisbətən zəif tuturlar və üzvüləşdirirlər. Müvafiq olaraq, onlar sintiqrammalarda da izotopun zəif toplandığı sahələr şəklində nəzərə çarpırlar və onları adətən “soyuq” düyünlər adlandırırlar. Karsionoma hüceyrələri tərəfindən yodun zəbt olunmasının zəifləməsi onunla bağlıdır ki, şiş hüceyrələri inkişafın artıq erkən mərhələlərində öz membranlarında natriumun və yodidın birgə transportyorunu lazımı şəkildə ekspressiya edə bilmirlər. Təəssüf ki, bir çox xoşxassəli düyünlərin toxumaları yodun zəif şəkildə toplanması ilə fərqlənirlər. Bundan başqa, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nin normal və ya hətta güclü yığılması olan düyünlərin hamısı xoşxassəli deyildir. Fəal şəkildə $^{99\text{m}}\text{Tc}$ toplayan bəzi düyünlər isə yod izotoplarının istifadə olunması zamanı “soyuq” olurlar [28, 29].

Yod izotoplarının istifadə olunması ilə sintiqrafiya nəticəsində zədələnmə haqqında birmənalı rəy əldə etməyə imkan verən yeganə hal

– toksik adenomadır. Bu cür şiş zamanı yeni törəmə zonasında yodun zəbt olunması həddən artıq fəal olur. Qalxanabənzər vəzinin bu tip zədələnməsi xarakterik kliniki şəkli ilə fərqlənir və xəstənin qanında TSH-ın konsentrasiyasının əhəmiyyətli şəkildə azalması ilə müşayiət olunur. Düyünlərin təqribən 10%-də toksiki adenoma təyin olunur. Bu, praktik olaraq həmişə xoşxassəli yenitörəmədir [3]. Hal-hazırda qalxanabənzər vəzinin sintiografiyası əsas diaqnostika üsulu deyildir, əsasən qanda TSH azaldılmış konsentrasiyası aşkar edildikdə, artan funksional aktivliyi olan düyünləri aşkar etmək üçün istifadə olunur.

Qalxanabənzər vəzidə bədxassəli yenitörəmələrin aşkar olunması zamanı KT və MRT öz diaqnostik dəyərinə görə USM-dən üstün deyil. Lakin, əgər xəstədə qalxanabənzər vəzi şişinin traxeyaya və ya divar aralığına invaziyası ilə bağlı şübhələr mövcuddursa, o zaman boynun aşağı şöbəsinin KT aparılması tövsiyə olunur [3].

Qalxanabənzər vəzinin aspirasiyalı biopsiyası

QBV karsinomasının diaqnostikasında ən həssas və spesifik üsul (həssaslığı və spesifikliyi 90%-dən artıqdır) sonrakı sitoloji təhlil aparmaqla yerinə yetirlən, QBV düyünlərinin toxumalarının aspirasiyalı biopsiyasıdır (cədvəl 8.5) [3, 16, 18, 30, 31].

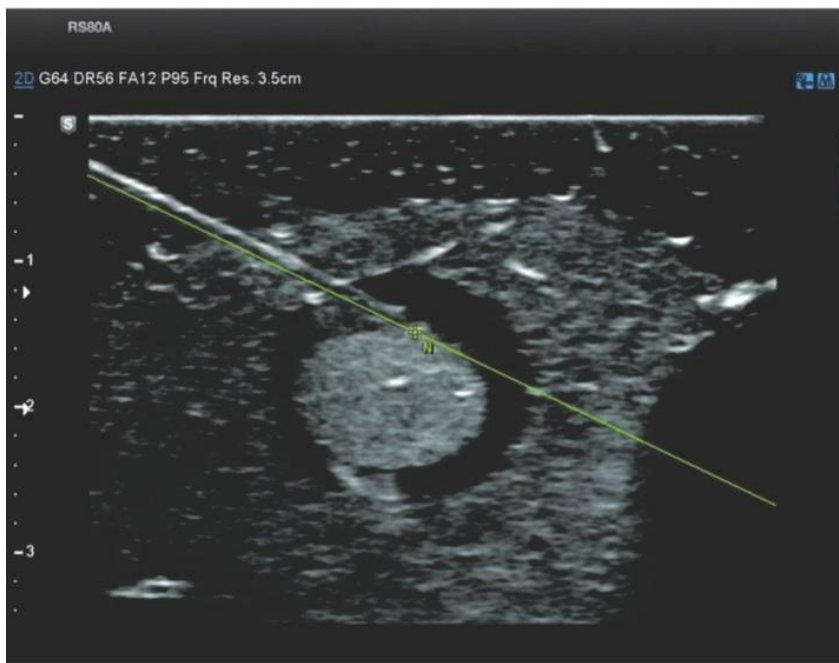
Cədvəl 8.5

QBV-nin düyünlü törəmələri punktatının sitoloji tədqiqatına görə nəticələr

Şiş olmayan xəstəliklər	Kolloid, müxtəlif dərəcədə proliferasiya edən ur Autoimmun tireoidit Yarımkəskin (granulematoz) tireoidit
Bədxassəli şişlər	Papilyar karsinoma Medulyar karsinoma Anaplastik karsinoma Limfoma QBV-də ekstratiroid şişlərin metastazı

Bədxassəliyə şübhəli xəstəliklər (güman olunan yaxud aralıq xəstəliklər)	Folikulyar neoplaziya Gürtle-Aşkenazi hüceyrələrindən neoplaziya
--	--

Biopsiya prosedurası xəstə üçün texniki baxımdan sadə və təhlükəsizdir [32], şəx 8.7. Biopsiyanın yerinə yetirilməsi zamanı bioptatın QBV-nin məhz lazımi fraqmentindən alınmasına diqqət yetirmək lazımdır. Əksər mütəxəssislər diaqnostikanın dəqiqliyi üçün bir düyüнден 3-6 biopsiya nümunələri almağı tövsiyə edirlər [30, 31]. Yaxşı biopsiya nümunəsi hər birində 10 – 15 hüceyrə saxlanılan 5-6 qrupdan ibarət olmalıdır. Morfoloji olaraq hüceyrələrin xoşxassəli, aralıq tip (şübhəli) və bədxassəli kimi fərqləndirilməsi qəbul olunmuşdur (cədvəl 8.6).



Şəkil 8.7. USM kontrolu altında QBV düyününün nazikiynəli aspirasion biopsiyası

Aspirasion biopsiya nəticəsində alınmış bioptatların histoloji analizinin məlumatlarına görə qalxanabənzər vəzidəki törəmənin bədxassəli xarakterinin ehtimalı (ədəbiyyat məlumatları)

Nümunənin sitoloji şəkli (hüceyrələrin tipi)	Nəticə, %; orta (interval)	Törəmənin bədxassəli xarakterinin ehtimalı, %, interval
Nümunə qeyri-adekvatdır, dəqiq diaqnostika mümkün deyildir	16 (15 - 20)	10 – 20
Xoşxassəli	70 (53 - 90)	1-2
Aralıq (bədxassəli olması ilə bağlı şübhə)	10 (5 - 23)	10-20
Bədxassəli	4 (1 - 10)	> 95

Aralıq kateqoriyaya follikulyar yenitörəmələr (hiperplastik düyünlər, follikulyar adenomalar, follikulyar karsinomalar) və Gürtle hüceyrələrindən ibarət bəzi şişlər aid edilmişdir.

Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomalarının diaqnostikasında aspirasiyalı biopsiyanın istifadə olunması xüsusilə effektivdir. Çünki, onların hüceyrə nüvələrinin morfoloqiyasında baş verən tipik dəyişikliklər ilə xarakterizə olunurlar. Şişlərin bu formasında üsulun həssaslığı və spesefikliyi 100%-ə çatır. Lakin, follikulyar yeni törəmələrin diaqnostikasında aspirasiyalı biopsiyanın effektivliyi aşağıdır. Əgər, bədxassəliyin qəti histoloji meyarları tətbiq edilərsə, o zaman bioptatların tədqiqatlarında həssaslıq 8%-ə qədər enir [20]. Əgər hər bir follikulyar yenitörəməni aşkar şəkilli xoşxassəli və ya bədxassəli şiş hesab etməsək, o zaman diaqnostikanın həssaslığı 90%-ə çatır, əvəzində spesifiklik azalacaqdır (yalançı müsbət nəticələrin çoxlu sayına görə 50%-ə və ya daha aşağı düşür) [30]. Bu xüsusiyyətlər yodun təbii çatışmazlığının mövcud olduğu ərazilərdə aspirasiyalı biopsiyanın tətbiqini əhəmiyyətli şəkildə məhdudlaşdırır. Burada, QBV-nin follikulyar karsi-

nomalarının aşkar olunması tezliyi papilyar karsinomaların aşkar olunması tezliyindən yüksək olur və tez-tez həm follikulyar adenomalara, həm də hiperplastik adenomatoz düyünlərə rast gəlinir [33].

Sitoloji diaqnostikanın dəqiqliyinin artırılmasına və qeyri-müəyyən diaqnostika hallarının azalmasına yönəlmiş xüsusi tədqiqatlar aparılmışdır. Çox güman ki, follikulyar yeni törəmələrin diaqnostikasını əhəmiyyətli şəkildə yaxşılaşdıran TPO əleyhinə monoklonal anticisimlərin (MoAb 47) tətbiqinin köməyi ilə buna nail olmaq mümkün olacaqdır [34]. Bu hallarda 100% həssaslıq zamanı toxumaların nümunələrinin immunokimyəvi boyanması 70% spesifikliyi ilə xarakterizə olunur. Bəzən TPO əleyhinə anticisimlər ilə birlikdə qalektin-3 əleyhinə də anticisimlər tətbiq edilir. Onların tətbiqi xoşxassəli və ya bədxassəli olmasından asılı olmayaraq tipik follikulyar yenitörəmələrin müayinə olunması zamanı xüsusilə effektivdir. Çox təəssüf ki, sitoloji tədqiqatın təkmilləşdirilmiş üsulları bədxassəliyi aydın olmayan nümunələrin tədqiq olunması zamanı daha az effektivliyə malikdir [35]. Son zamanlar digər markerlərin (məsələn, telomeraza) əleyhinə də anticisimləri tətbiq etmək təklif olunur.

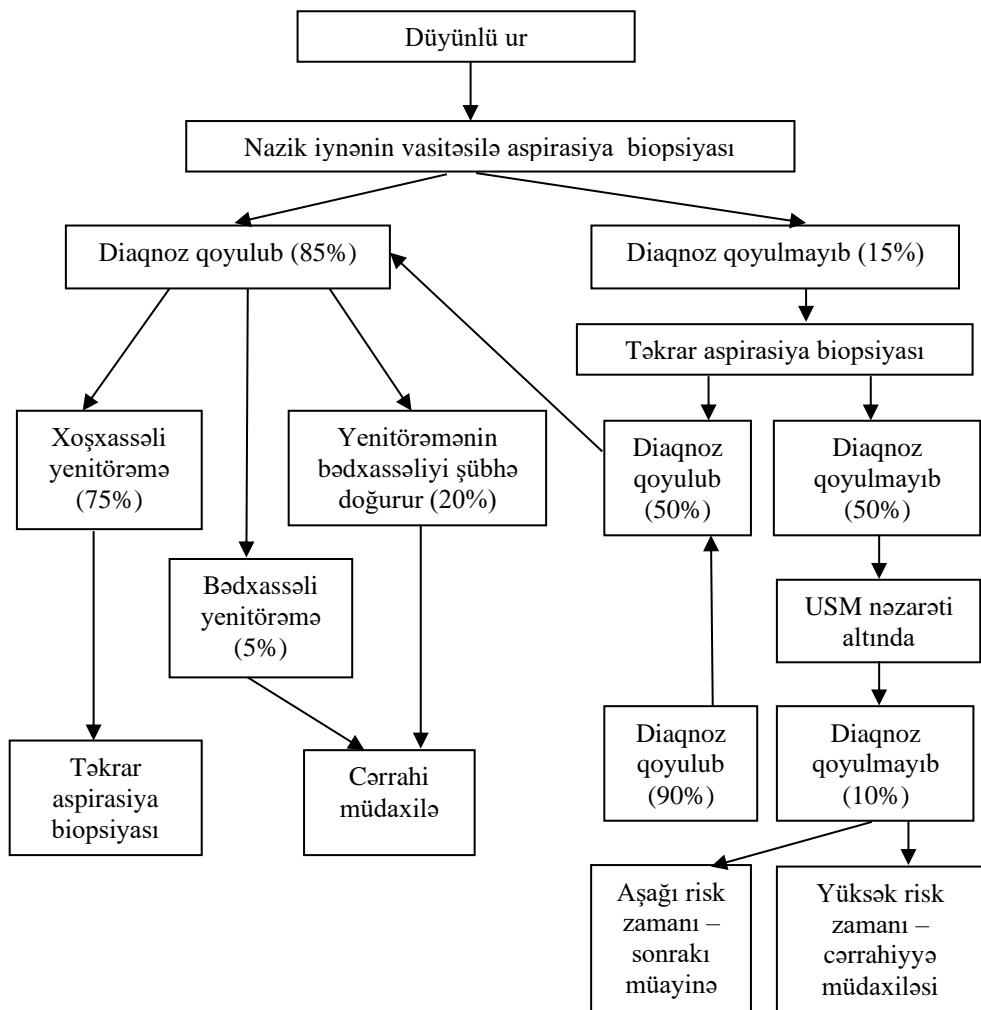
Adi nazik iynə əvəzinə, böyük diametrlə biopsiya iynəsi vasitəsilə QBV-nin biopsiyasının yerinə yetirilməsi diaqnostikanın dəqiqliyini artırır. Bu, daha travmatik prosedura olub, əksər hallarda arzuolunmaz yan təsirlər verir [36]. Tiroid vəzidəki kistik törəmələri müayinə edərkən, ən böyük diaqnostik dəyərə, onun içərisindəki möhtəviyyət və ya kisti dolduran dağınıqlar deyil, kistoz boşluğun sərhədlərindəki toxuma nümunələri malikdir. Klinik şəraitdə nümunələrin götürülməsi yerini lokalizə etmək üçün USM kontrolu altında keçirilən biopsiya imkan verir. Aspirasion biopsiya zamanı götürülən toxuma nümunələrinin böyük hissəsi diaqnostika üçün yararlıdır. Yararsız biopsiyaların sayı 20%-ə qədər ola bilər [30,31]. Əlbəttə, biopsiyanın təkrar keçirilməsi diaqnostikanın dəqiqliyini və həssaslığını artırır. Əgər aşkar olunan şiş follikulyar mənşəlidirsə, o zaman ya onun bədxassəlik dərəcəsinin

aşkar olunmasına yönəlmiş ətraflı və uzunmüddətli müayinə aparılmalıdır, ya da tipi müəyyən edilmədən cərrahi yolla aradan qaldırılır. 8.8.-ci şəkildə biopstatların patositoloji öyrənilməsinə əsaslanmış, QBV-də düyünlərin və yeni törəmələrin müalicəsi və müayinəsinin əsas algoritmi təqdim olunmuşdur.

Qalxanabənzər vəzidə bədxassəli yeni törəmələrin diaqnostikasının daha sürətli üsulu yüksək ixtisaslı həkim müayinəsinin aparılmasına, anamnezin məlumatlarının ətraflı şəkildə toplanmasına və təcrübəli sitoloq tərəfindən biopstatların patositoloji tədqiqatı ilə birlikdə aspiration biopsiyanın və sonrakı USM-in nəticələrinə əsaslanmışdır. Aspirasiya biopsiyası USM nəzarəti altında yerinə yetirilməlidir. Ayrı-ayrı hallarda digər diaqnostik görüntülü üsulları da faydalı ola bilər. Qalxanabənzər vəzinin sintiografiyasının diaqnostik effektivliyi hazırda aşağıdır [3].

Müalicə taktikası sitoloji diaqnostikanın nəticələrinə əsasən təyin edilir [37].

Yodun kifayət qədər daxil olduğu regionlarda qalxanabənzər vəzi karsinomalarının daha çox rast gəlinən forması papilyar xərçəngdir. Onun aşkar olunması üçün adətən, yüksək ixtisaslı həkim müayinəsinin aparılması, anamnez məlumatları və aspirasiya biopsiyasının nəticələrinin ətraflı şəkildə toplanması kifayət edir. Əgər qeyd olunan bütün müayinə üsullarının nəticələri və onların USM-lə nəticələnməsi mənfidirsə, o zaman bu tip şişin “ötürülməsi” ehtimalı 1%-dən də azdır [30, 31]. Föllikulyar mənşəli qalxanabənzər vəzi şişlərinin tez-tez rast gəlinməsi regionlarda xəstənin boyun orqanlarının kompleks müayinə olunması tələb olunur. Çünki, bu tip şişlərin bədxassəli olmasını biopstatların müayinə olunması əsasında patositoloji müayinə ilə dəqiq müəyyən etmək həmişə mümkün olmur [33].



Şəkil 8.8. Biopstatların sonrakı patositoloji tədqiqatının və aspirasion biopsiyanın köməyi ilə düyünlərin tipinin diaqnostikası zamanı düyünlü urun müayinə və müalicə olunması üsulları

Adətən, şişin cərrahi yolla kəsilməsi yeni törəmənin kifayət qədər böyük olduğu (diametri > 4 sm) və, xüsusilə də, xəstənin cavan olduğu zaman yerinə yetirilir. Bu təkrar müayinələrdən qaçmağa imkan verir. İri şişlər əksər hallarda müxtəlif tip hüceyrələrdən ibarət olduğu üçün, bu hallarda aspirasiya biopsiyası onların bədxassəlik dərəcəsini dəqiq müəyyən etməyə heç də həmişə kömək etmir.

Əgər qalxanabənzər vəzidə düyünün ölçüsü 1 sm-dən azdırsa və o, USM zamanı aşkar olunubsa, lakin kliniki olaraq nəzərə çarpmırsa, onda onun sonrakı müayinəsi tələb olunmur. Papilyar və ya medulyar karsinomaya xas olan ultrasonoqrafiya əlamətlərinin daşıyan kiçik ölçülü düyünlər istisna təşkil edirlər. Bu cür düyünlər 6 – 12 aydan sonra USM vasitəsilə təkrar müayinə edilməlidirlər [2].

2009-cu ildə ABŞ xərçəngin Milli institutunda QBV düyünlü törəmələrinin biopstatlarının hüceyrə tərkibini qiymətləndirmək üçün TBSRTC (The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology) sistemi işlənib hazırlanmışdır [38, 39].

Bu mövqelərdən NIAB morfoloji nəticəsinin formalaşdırılması 2010-cu ilin son nəşrində Bethesda terminoloji sisteminə uyğun vahid yanaşmalar çərçivəsində, hazırda ÜST mütəxəssisləri tərəfindən, qalxanabənzər vəzinin punktatlarının sitoloji preparatlarını təsvir etmək üçün vahid standart kimi tövsiyə olunur. Bu sistemin çevik strukturu, diaqnostik və müalicə prosesində iştirak edən müxtəlif ixtisaslı həkimlər arasında (sitoloqlarla, endokrinoloqlarla, cərrahlarla, radioloqlarla), qarşılıqlı anlaşmanı asanlaşdırmağa imkan verir və onun tətbiqi nəticəsində bu mümkün olmuşdur. Bir tərəfdən bədxassəli törəmələrin erkən diaqnostikası, digər tərəfdən isə QBV qeyri-şiş xəstəlikləri və xoşxassəli şişlər səbəbindən əsassız cərrahi müdaxilələrin sayı azalmışdır [40, 41].

Bethesda sistemi hər bir NIAB təsvirini əsas diaqnostik kateqoriyalardan başlamağı tövsiyə edir. Hər bir kateqoriya müəyyən bədxassəlik riskə malikdir, 0% - 3% diapazonunda tərəddüd edərək “xoşxassəli dəyişikliklər” kateqoriyasında, faktik olaraq 100%-ə qədər “bədxassəli zədələnmələr” kateqoriyasındadır. Riskin dərəcəsindən asılı olaraq, hər bir kateqoriya sonrakı klinik əsaslandırılmış taktika ilə əlaqədardır.

8.7-ci cədvəldə müasir təsnifat vurğuladığı altı diaqnostik kateqoriyalar təqdim olunmuşdur ki, hər biri üçün bədxassəli şiş riski və xəstələrin idarə edilməsi üçün təklif olunan taktika təqdim olunur.

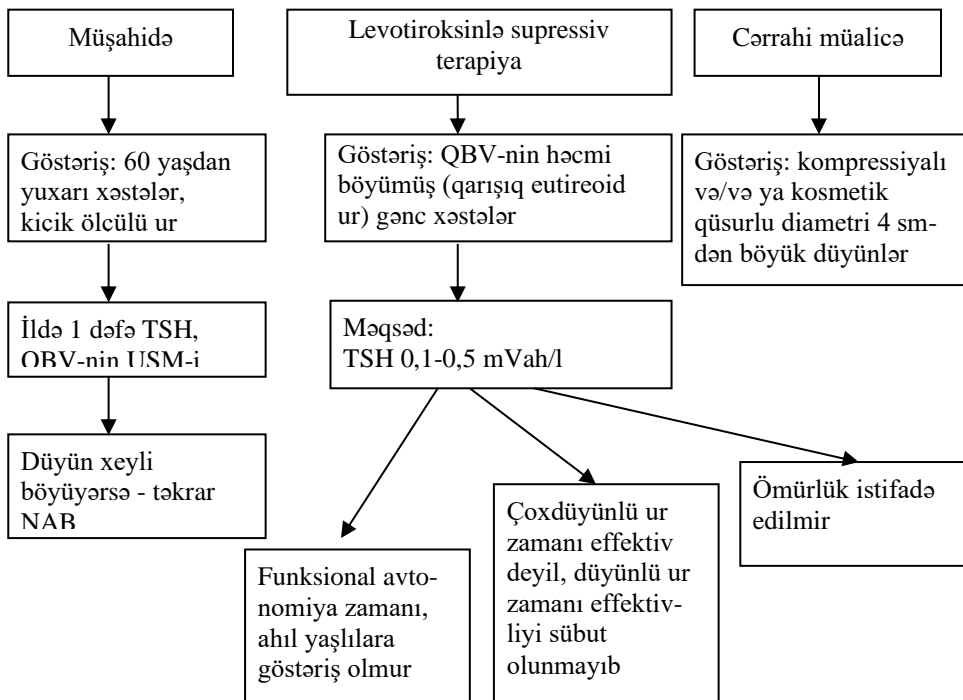
**Bethesda sisteminə görə qalxanabənzər vəzin
patologiyalarının diaqnostik kateqoriyaları, bədxassəli
patologiyaların oriyentasiyalı riskləri ilə və xəstələrin idarə
edilməsi tövsiyələri ilə birlikdə**

Diaqnostik kateqoriya	Bədxassəlik riski	Həkimin taktikası
I. Qeyri-diaqnostik və ya qeyri-kafi punkt: - Yalnız kistoz maye - Praktik olaraq hüceyrəsiz nümunə (10 hüceyrədən az) - Başqaları (qandan qaradır, laxtalanmış artefakt və b.)	1-4%	USM nəzarəti altında NİAB-i təkrarlamaq
II. Xoşxassəli Xoşxassəli follikulyar düyünə uyğundur (adenomatoz düyün, kolloidli düyün və s.) - Haşimoto tireoiditinə uyğundur Yarımkəskin tireoiditə uyğundur Başqaları	0-3%	Klinik nəzarət
III. Qeyri-müəyyən əhəmiyyətə malik atipiya və ya qeyri-müəyyən əhəmiyyətli follikulyar dəyişikliklər	5-15%	NİAB-i təkrar etməli
IV. Follikulyar neoplaziya və ya follikulyar neoplaziyaya şübhə olduqda	15-30%	Hemiterioidektomiya (lobektomiya)
V. Xərçəngə şübhə olduqda - Bədxassəliyə şübhə olduqda - Papilyar xərçəngə şübhə olduqda - Medulyar xərçəngə şübhə olduqda - QBV metastazlara şübhə olduqda - Limfomaya şübhələndikdə - Başqaları	60-75%	Subtotal tireoidektomiya və ya hemiterioidektomiya (lobektomiya) Histologiyanı qiymətləndirmək zəruridir -QBV metastazlarında əməliyyat əks göstərişdir
VI. Xərçəng - Papilyar xərçəng - Pis differensiasiyalı xərçəng		

<ul style="list-style-type: none"> - Medulyar xərçəng - Qeyri-differensiasiyalı xərçəng (anaplastik) - Yastihüceyrəli xərçəng - Qarışıq xərçəng (sinifləri göstərilir) - QBV metastazlar - Xockin olmayan limfoma - Başqaları 	97-99%	<p>Subtotal tireoidektomiya</p> <p>QBV metastazlarında əməliyyat əks göstərişdir</p>
--	---------------	--

Xoşxassəli qeyri-toksiki diffuz və ya düyünlü urun müalicəsi.

Əgər xəstədəki ur kiçik ölçüdədirsə, kliniki baxımdan nəzərə çarpmırsa və xəstə üçün narahatlıq yaratmırsa, o zaman onun vəziyyətini həkim müayinəsi zamanı və bəzən USM vasitəsilə mütəmadi olaraq qiymətləndirmək kifayətdir. Bəzi hallarda urun ölçüləri praktiki olaraq uzun illər ərzində dəyişilmir (şəkil. 8.9).



Şəkil 8.9. Proliferasiya olan kolloid ur

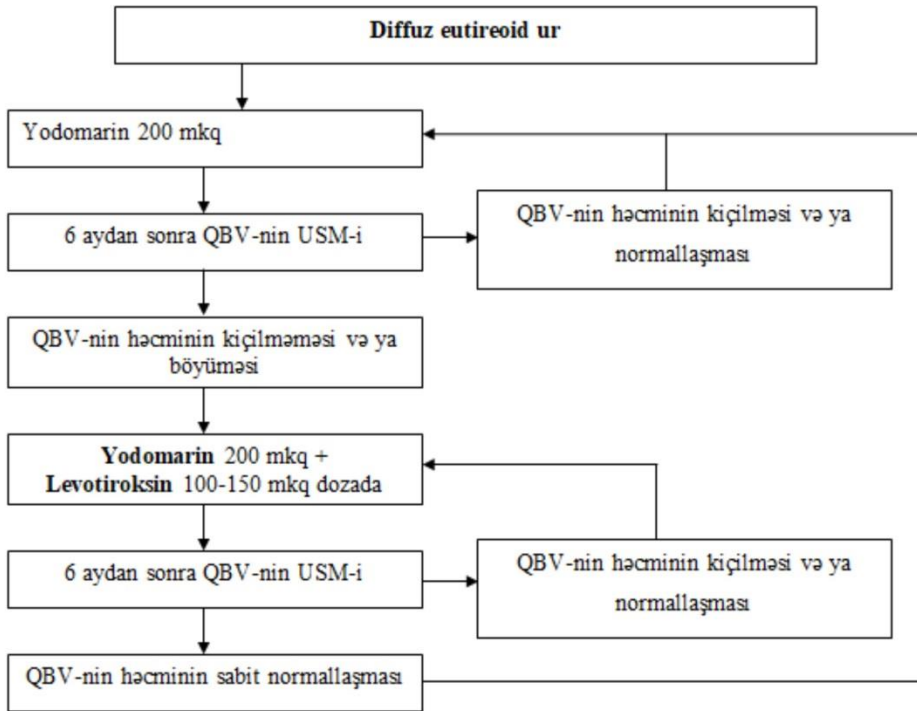
1960-cı ildən 1992-ci ilə qədər aparılmış geniş və uzunmüddətli kliniki müayinələr göstərmişdir ki, sporadik qeyri-toksiki urun supresiv müalicəsi təriqəbən 60% xəstələrdə effekt verir (şəkil. 8.10) [42, 43].

Ekzogenli tiroksin ilə qalxanabənzər vəzinin fəallığının yatırılmasına müəyyən qrup xəstələr, məsələn, kiçik ölçülü ya da bu yaxınlarda yaranan düyünləri olan gənc xəstələr, müsbət cavab verirlər [44, 45]. Tiroksinin qəbulunun dayandırılmasından sonra qalxanabənzər vəzidə düyünlərin ölçüsü kifayət qədər sürətlə bərpa olunur [3]. Beləliklə, müalicə effektinin qorunub saxlanması üçün ekzogen tiroksinin daimi tətbiqi tələb olunur.

Ekzogen tiroksin ilə uzunmüddətli müalicə ilk növbədə sümük toxumasına və ürəyə arzuolunmaz yan təsir göstərə bilər. Məlum olduğu kimi, uzun müddət TSH hasil olunmasının yatırılması xüsusilə post-klimakterik yaşda olan qadınlarda sümük toxumasının deminerallaşması ilə müşayiət olunur [46, 47].

Uşaqların, yeniyetmələrin və böyük adamların (40 yaşdan cavan) böyük əksəriyyətinə gündə 100-200 mkq dozada kalium yodid (yodomarin) təyini tövsiyə olunur [48, 49]. Diffuz qeyri-toksik urun müalicənin məqsədi QBV normalizasiyası və ya həcmnin azalmasıdır. Hazırda DTU konservativ terapiyasının üç variantı mövcuddur: kalium yodidlə monoterapiya (yodomarin); natrium levotiroksinlə terapiya (**Levotiroksin**); kalium yodidlə və natrium levotiroksinlə kombinə olunmuş terapiya. **Yodomarin** monoterapiyasının əsas üstünlükləri onun etiotrop xarakteridir (yod defisitli ur – endokrinologiyada yeganə, etiotrop terapiya mümkün olduğu xəstəlikdir), doza seçiminə və tez-tez hormonal tədqiqatlara ehtiyac yoxdur. Natrium levotiroksinlə və ya kombinə olunmuş terapiya qalxanabənzər vəzinin böyük həcmində və ya kalium yodid monoterapiyasına cavab vermədikdə kombinasiya olunmuş terapiyaya üstünlük verilir. Preparatın dozası elə olmalıdır ki, TSH səviyyəsi normal dəyərlərin aşağı sərhədlərinə qədər azalsın.

Amma terapiya taktikasının belə seçimində medikamentoz tireotoksikozun inkişaf riski müvcuddur ki, tez-tez tədqiqatlar tələb edən doza seçiminə ehtiyac doğurur. Terapiyanın müddəti 6-12 aydır, daha sonra müalicədə məqsədə nail olduqda mütləq qidalanmada yodlaşdırılmış duzdan istifadə etmək lazımdır. 40 yaşından böyük DQTU xəstələrinə TSH səviyyəsinin illik təyini ilə dinamik müşahidə və 12 ayda 1 dəfə qalxanabənzər vəzin USM keçirilməsi tövsiyə olunur [50]. Bu yaş qrupunda kalium yodid preparatlarının tətbiqi inkişaf induksiyanın mümkün riskini nəzərə alaraq və QBV funksional olaraq dekompensasiyası göstəriş deyil.



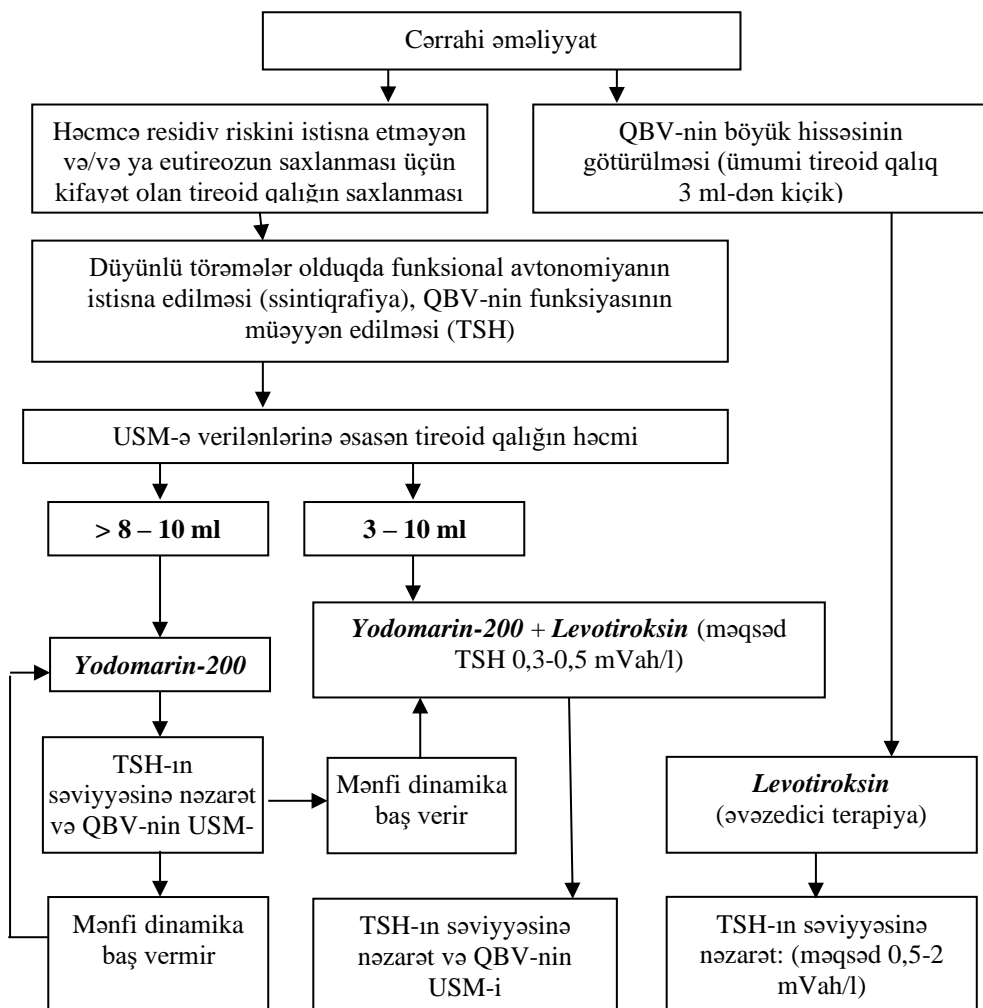
Şəkil.8.10. Diffuz eutireoid urlu xəstələrin müayinəsi alqoritmi

Əksər hallarda, toksiki urun cərrahi yolla müalicəsi fizioloji baxımdan arzuolunmazdır, çünki tireod toxuma kütləsinin azalması xəstənin orqanizminin QBV tərəfindən tireod hormonlarla lazımi dərəcədə

təmin etmək imkanını azaldır. Natrium levoteroksinlə (*Levotiroksin*) müalicə aparılmasına baxmayaraq, böyüməkdə olan ur yaxınlıqdakı orqanları sıxarsa və onların funksiyasını pozarsa cərrahi müdaxilə zəruridir. Adətən, cərrahi müalicə sub- və total tireoidektomiyanın həyata keçirilməsindən ibarətdir. Təəssüf olsun ki, əməliyyatdan sonrakı 10 il ərzində xəstəliyin residivi ehtimalı 10-20% təşkil edir [51]. Əgər kəsilən ur həddən artıq böyükdürsə və ya əgər əməliyyat təkrar icra edilərsə, o zaman cərrahi müdaxilə ilə birbaşa əlaqədar olan fəsadlar meydana çıxıb bilər. Cərrahi fəsadların tezliyi 7-10% təşkil edir [52]. Əməliyyatdan sonrakı dövrdə ekzogen natrium levoteroksinlə profilaktik müalicə az effektivdir və qeyri-toksik urun təkrarlanması tezliyinə təsir göstərmir (şəkil. 8.11) [53].

Yaşlı xəstələrdə (vəziyyəti əməliyyat müdaxiləsinin yerinə yetirilməsini mümkün deyil), urun və eləcə də, onun təkrarlanması hallarının müalicə olunması üçün terapevtik məqsədlərdə ^{131}I tətbiq edilir. Bu izotopun tətbiqi nəinki düyünlərin yatırılmasına, eləcə də, qalxanabənzər vəzinin ümumi kütləsinin azalmasına gətirir [54, 55]. ^{131}I tətbiqindən sonra, qalxanabənzər vəzinin USM-lə təyin olunan həcmi 1 il ərzində orta hesabla 40%, 2 il ərzində isə 55% azalır, lakin qalxanabənzər vəzinin ölçülərinin sonradan azalması artıq baş vermir. Tiroid toxumunun həcmində ümumi azalmasının təxminən 60%-i ilk 3 ay ərzində müşahidə olunmuşdur [54].

^{131}I ilə müalicə funksional avtonomiyası ilə fərqlənməyən düyünlərin də ölçülərini azaldır. Əldə olunan məlumatlara əsasən, belə hallarda ^{131}I -nin tətbiqi düyünlərin ölçülərini 31-60% azaldır [56,57]. Retrosternal boşluğa nüfuz edən uru olan xəstələrdə ^{131}I təsirinə məruz qalma traxeyanın yerdəyişmə dərəcəsinin sürətlə azalmasına və onun mənfəzinin diametrinin artmasına səbəb olur [54].



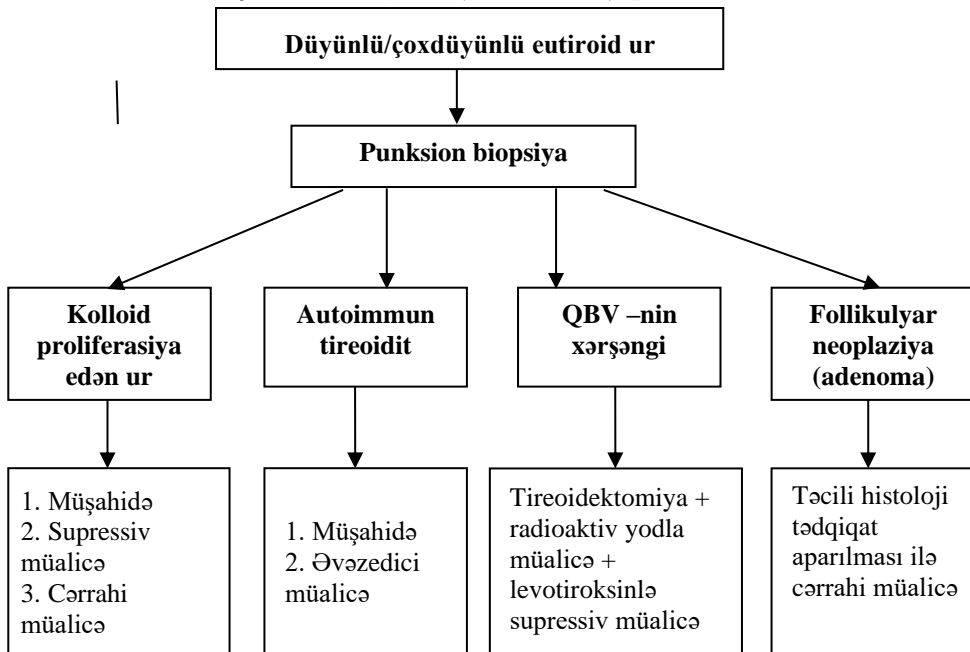
Şəkil 8.11. Düyük törəmədən sonra profilaktikası

Belə bir qənaətə gəlmək olar ki, istənilən tip qeyri-toksik urun ^{131}I ilə müalicəsi kifayət qədər təhlükəsiz və effektiv prosedurdur. Mümkün fəsadlar hiperteriozun (20-40% hallarda), keçən tireotoksikozun inkişafından və qalxanabənzər vəzinin lokalizasiyası sahəsindəki zəif ağrılardan ibarətdir [54]. Lakin, belə müalicə almış xəstələr hər zaman həkimin müşahidəsi altında olmalıdır. İllik mütəmadi müayinə sxeminə riayət olunması daha rahatdır. Belə ki, qeyri-toksik urun müalicəsi zamanı tətbiq olunan izotopun dozaları müalicə üçün istifadə olunan

hiperteriozun dozalarına təqribən analogi olduğundan qalxanabənzər vəzi toxumalarına və onun ətraf toxumalarına düşən şüa yükü də eyni olur. Buna görə də, qalxanabənzər vəzidə və ya digər toxumalarda bədxassəli yenitörəmələrin inkişafı riski hiperteriozun ^{131}I ilə müalicəsi zamanı olduğu kimi dəyişilir [58].

Qalxanabənzər vəzidə ^{131}I toplanmasının fəallaşması üçün son zamanlar onun insan rekombinant TSH-nın kiçik səviyyəsi (0,01-0,03 mq) ilə stimulyasiyasını tətbiq edirlər. Bu üsul izotopun tələb olunan dozasının azaldılmasına və xəstənin orqanizminə şüa yükünü azaltmağa imkan verir. Lakin, ekzogen TSH tireoidli hormonların hasil olunmasını gücləndirir və buna görə də, bu sintezin normadan artıq olduğu xəstələrə yeridilməsi məsləhət görülmür [59].

Qalxanabənzər vəzidə təkrarlanan, kliniki təzahür edən kistozlu düyünlər olan xəstədə düyünə etanolun dəri vasitəsilə inyeksiyasının keçirilməsi tövsiyə olunmuşdur (şəkil. 8.12) [25].



Şəkil 8.12. Düyünlü/çoxdüyünlü eutiroid urun müalicə alqoritmı

Bədxassəli düyünlü urun müalicəsi

Qalxanabənzər vəzinin şişləri – endokrin yenitörəmələrinin geniş yayılmış növüdür. Bir çox hallarda qalxanabənzər vəzinin xərçəngini müalicə etmək mümkün olur. Müalicə şişin cərrahi yolla götürülməsindən və sonradan mütəmadi müayinələr aparmaqla dərman preparatları ilə müalicədən ibarətdir [17, 60-62]. Qalxanabənzər vəzi xərçənginin müalicə taktikasının müəyyən standartları işlənilib hazırlanmışdır.

8.1. Qalxanabənzər vəzi şişləri tiplərinin təsnifatları

Histoloji təsnifat. Qalxanabənzər vəzi şişlərinin histoloji təsnifatı ÜST [63] və ABŞ silahlı qüvvələrinin patologiya İnstitutu tərəfindən ətraflı şəkildə nəzərdən keçirilmişdir [64]. Aşağıda verilən təsnifat bu təşkilatlar tərəfindən təklif olunanların kombinasiyasıdır.

Qalxanabənzər vəzinin yenitörəmələrinin təsnifatı

1. İlkin epitelial şişlər

A. Follikulyar hüceyrələrdən ibarət şişlər

- Xoşxassəlilər: follikulyar adenoma
- Bədxassəlilər: karsinoma
- Differensiasiya olunmuşlar:
 - papilyar;
 - follikulyar.
- Zəif differensiasiya olunmuşlar:
 - ada şəkilli
 - digərləri
- Differensiasiya olunmamış (anaplastik)

B. C-hüceyrələrdən ibarət şişlər

- Medulyar karsinoma

C. Follikulyar və C-hüceyrələrdən ibarət olan qarışıq mənşəli şişlər

- Qarışıq tipli medulyar – follikulyar karsinoma

2. İlk qeyri-epitelial şişlər

- Bədxassəli limfoma
- Sarkoma
- Digərləri

3. İkincili mənşəli şişlər

Cədvəl 8.1.1

QBV xərçənginin epidemiologiyası

QBV xərçəngi	QBV xərçəngi ilə ümumi xəstələnmənin strukturunda payı, %	Manifestlənmə yaşı, il
Papilyar	70 – 80	30 – 50
Follikulyar	15	40 – 50
Medulyar	5	Sporadik: 50 – 60 Ailəvi: 40 – 50 ÇEN-2 zamanı: 10 – 30
Anaplastik	< 5	60 – 80

Qalxanabənzər vəzidə diaqnostika olunan yeni törəmələrin əsas hissəsini (>95%) follikulyar mənşəli şişlər təşkil edir. Şişlərin qalan hissəsi əksər hallarda C-hüceyrələrdən əmələ gəlir. Hüceyrələrinin bir hissəsi follikulyar tireositləri, digər hissəsi isə C-hüceyrələri xatırladan qarışıq tipli şişlər digərlərindən daha az aşkar edilir (cədvəl 8.1.1). Bu cür şişlərin mənşəyi hələ ki məlum deyildir.

Qalxanabənzər vəzidə rast gəlinən qeyri-epiteli yenitörəmələri əsasən bədxassəli limfomalar ilə təqdim olunmuşdur. QBV toxumalarında əsl sarkomaları və hemangioendoteliomaları müstəsna hallarda diaqnostika edirlər. QBV toxumalarına digər orqanların şişlərinin metastaz etməsi də tez-tez müşahidə olunur. Lakin bu cür metastazlar qalxanabənzər vəzinin qeyd olunan hiperplaziyasına nadir hallarda gətirib çıxardır.

Qalxanabənzər vəzidə şiş prosesinin inkişaf mərhələləri

Qalxanabənzər vəzidə yenitörəmələrin tiplərinin təsnifatından savayı, onun toxumalarında şiş prosesinin inkişafı mərhələlərinin xərçənglə mübarizə üzrə beynəlxalq xərçəng əleyhinə ittifaqla birlikdə işlənmişdir və Amerika koordinasiya şurası və xərçəng əleyhinə beynəlxalq ittifaq tərəfindən birlikdə işlənib hazırlanmış təsnifatı da mövcuddur [65, 66]. Göstəriləndiyi kimi, “beynəlxalq təsnifatın əsas məqsədi – xəstəliyin inkişaf mərhələsinin qiymətləndirilməsində klinik təcrübəni təhrif etmədən ötürmək imkanını müəyyən edən ümumi yanaşmaların işlənib hazırlanmasıdır”.

Qalxanabənzər vəzi şişlərinin inkişaf mərhələlərinin təsnifatının əsasında üç komponentin qiymətləndirilməsinə əsaslanan TNM sistemi dayanır:

- ilkin şişin yayılma dərəcəsi (T = tumor);
- regional limfa düyünlərinə metastazların olması və ya olmaması (N = node);
- OM mövcudluğu və ya olmaması (M = metastasis).

TNM sisteminin istifadə olunması şişin xüsusiyyətlərini və anatomic lokalizasiyasını kifayət qədər dəqiq təsvir etməyə imkan verir. Bu zaman təsnifat həm klinik müayinənin, biopsiya da daxil olmaqla, nəticələrinə əsaslanmış kliniki (kTNM) (bu təsnifat şişin müalicəsi taktikasının işlənib hazırlanması zamanı daha rahatdır), həm də cərrahi müdaxilə zamanı şişin tədqiqatına və kəsilmiş şiş toxumasının tədqiq olunmasının nəticələrinə əsaslanmış patoloji (pTNM) ola bilər. Təbii olaraq pTNM daha dəqiqdir. Çünki, cərrahi müdaxilənin gedişində ilkin yenitörəmənin ölçüsünü və onun ətraf toxumalara nüfuz etməsi dərəcəsini düzgün təyin etmək və bundan sonra şişin histoloji xüsusiyyətlərini dəqiq qiymətləndirmək mümkündür.

1992-ci ildən [63] etibarən T statusu növbəti kateqoriyalar ilə təyin olunur: T1 – ilkin şişin ölçüsü 1 sm və ondan kiçikdir; T2 – ilkin

şişin ölçüsü 1 sm -dən artıq, lakin 4 sm -dən azdır (4 sm daxil olmaqla); T3 – ilkin şişin ölçüsü 4 sm-dən böyükdür; T4 – şiş qalxanabənzər vəzidən kənara metastaz olunmuş və ya onun kapsulasından kənara çıxmışdır.

T üzrə 4, N üzrə 2 (“var” və “yox”) və M üzrə 2 (N-də olduğu kimi) dərəcəyə malik olduqda yenitörəməni on altı kateqoriya ilə təsvir etmək mümkündür.

Sadələşdirmək məqsədilə bütün bu kateqoriyalar razılaşıdırılmış qruplarda birləşdirilmişdir və onlardan hər biri şiş prosesinin inkişafının müəyyən mərhələsinə uyğundur (cədvəl 8.1.2). boynun və başın şişlərinin inkişaf mərhələləri yalnız şişin anatomik böyüməsi dərəcəsi əsasında ayırd edilsə də, qalxanabənzər vəzinin follikulyar və ya papilyar tip şişlərinin inkişaf mərhələlərinin təsvir olunması zamanı isə xəstənin yaşı mütləq göstərilir. Xəstəliyin gedişinin proqnozu və onun müalicə taksitası əhəmiyyətli dərəcədə xəstənin yaşı ilə müəyyən olunur.

Cədvəl 8.1.2.

**TNM sistemi üzrə şişlərin inkişaf mərhələləri
(1992 il və 2002-ci ilin verisyaları)**

TNM sistemi üzrə qiymətləndirilən göstəricilər	
1992-ci ilin verisyası	2002-ci ilin verisyası
İlkin şiş (T)	
T0 - ilkin şişi diaqnostika etmək mümkün deyil	T0 - ilkin şişi diaqnostika etmək mümkün deyil
T1 - qalxanabənzər vəzinin hüdudlarından kənara çıxmayan və ölçüsü 1 sm -dən az olan şiş	T1 - qalxanabənzər vəzinin hüdudlarından kənara çıxmayan və ölçüsü 2 sm -dən az olan şiş
T2 - qalxanabənzər vəzinin hüdudlarından kənara çıxmayan və ölçüsü 1 sm-dən artıq, lakin 4 sm -dən az olan şiş (4 sm daxil olmaqla)	T2 - qalxanabənzər vəzinin hüdudlarından kənara çıxmayan və ölçüsü 2 sm -dən artıq, lakin 4 sm.-dən az olan şiş (4 sm daxil olmaqla)
T3 - qalxanabənzər vəzinin hüdudlarından kənara çıxmayan və ölçüsü 4 sm-dən artıq olan şiş	T3 - qalxanabənzər vəzinin hüdudlarından kənara çıxmayan və ölçüsü 4 sm -dən artıq olan, eləcə də, vəzinin kənarından minimal yayılan

	ixtiyari şiş (məsələn, döş – qalxanabənzər vəzi əzələsinə və ya vəzini əhatə edən yumşaq toxumalara)
T4 - qalxanabənzər vəzinin kapsulasından kənara çıxan ixtiyari şiş	T4a - qalxanabənzər vəzinin kapsulasından kənara çıxan və dərialtı yumşaq toxumalara, qırtlağa, traxeyaya, qida borusuna, qayıdan qırtlaq sinirinə nüfuz edən ixtiyari şiş
	T4b - onurğaönü fassiyaya, divar aralığının qan damarlarına və ya yuxu arteriyasının üst qatlarına nüfuz edən şiş
Regional limfa düyünləri (N = node)	
N0 - Regional limfa düyünlərinə metastazlar mövcud deyil	N0 - Regional limfa düyünlərinə metastazlar mövcud deyil
N1 - Regional limfa düyünlərinə metastazlar mövcuddur	N1 - Regional limfa düyünlərinə metastazlar mövcuddur
	N1a - Pretraxeal, paratraxeal düyünlərdə metastazlar mövcuddur (o cümlədən də, Delfian düyünlərində, qırtlaq önü düyünlərdə)
	N1b - Boynun bütün cüt limfatik düyünlərində və divar aralığının yuxarı limfa düyünlərində metastazlar mövcuddur
Uzaq metastazlar (M = metastases)	
M0 - OM yoxluq təşkil edir	M0 - OM yoxluq təşkil edir
M1 - OM mövcuddur	M1 - OM mövcuddur
TNM şkalası üzrə şişin inkişafı mərhələləri	
1992 ci ilin verisiyası	2009 ci ilin verisiyası
45 yaşından gənc xəstələr	
I mərhələ - istənilən T, istənilən N və M0	I mərhələ - istənilən T, istənilən N və M0
II mərhələ - istənilən T, istənilən N və M1	II mərhələ - istənilən T, istənilən N və M1
III mərhələ - Yoxdur	III mərhələ - Yoxdur
IV mərhələ - Yoxdur	IV mərhələ - Yoxdur
45 yaşından yuxarı xəstələr	
I mərhələ - T1, N0 və M0	I mərhələ - T1, N0 və M0
II mərhələ - T2 – T3, N0 və M0	II mərhələ - T2, N0 və M0
III mərhələ - T4, N0 və M0 və ya istənilən T, N1 və M0	III mərhələ - T3, N0 və M0 və ya istənilən T1 – T2 – T3, N1a və M0

IV mərhələ - istənilən T, istənilən N və M1	IV mərhələ: IVA mərhələ: T1 – T2 – T3, N1b, M0 və ya T4a, istənilən N və M0 IVB mərhələ: T4b, istənilən N və M0 IVC mərhələ: istənilən T, istənilən N və M1
---	---

** N0 qradasiyasını 6 limfa düyünlərindən az olmamaq şərtilə histoloji müayinədən sonra verirlər. Bütün digər hallarda Nx qradasiyasını verirlər.*

Təklif olunan sxemə müvafiq olaraq, qalxanabənzər vəzinin follikulyar və ya papilyar karsinoması aşkar olunan 45 yaşından gənc olan bütün xəstələr şiş prosesinin inkişafının I mərhələsindədir. Əgər onlarda uzaq metastazlar (UM) aşkar edirlərsə, o zaman onlara II mərhələni də aid edirlər. Gənc yaşlı xəstələrdə, xüsusilə də, uşaqlarda şişin təkrarlanması riski həddən artıq yüksəkdir və buna görə də, TNM sistemi onların vəziyyətinin ağırlığını müəyyən qədər qiymətləndirmir [67]. 45 yaşından yuxarı xəstələrdə regional limfa düyünlərinə metastaz verməyən kiçik ölçülü follikulyar və ya papilyar karsinoma (T1, N0, M0) I mərhələyə işarə edir. Əgər şişin ölçüləri 1 sm.-dən 4 sm.-ə qədər təşkil edirsə, o zaman bu artıq II mərhələdir. Əgər regional limfa düyünlərinə metastazlar mövcuddursa və ya şişin qalxanabənzər vəzinin kapsulasından kənara böyüməsi halları müşahidə olunursa, o zaman xəstədə şiş prosesi III mərhələyə qədər inkişaf etmişdir.

Qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinomaları zamanı mərhələlərin ayrılması oxşar şəkildə həyata keçirilir: əgər şiş kiçik ölçüyə malikdirsə və metastaz vermirsə, o zaman bu I mərhələdir, əgər şiş ətraf limfa düyünlərinə metastaz verirsə, o zaman bu III mərhələdir. Follikulyar və ya papilyar hüceyrəli yenitörəmələrdə olduğu kimi xəstənin yaşı – medulyar karsinomaların gedişində əhəmiyyətli amildir, bu cür şişlərin inkişafı mərhələlərinin seçilməsində isə o, nəzərə alınmır [68-70]. Şişin qalxanabənzər vəzinin hüdudlarından kənara nüfuz etməsinin bütün halları II mərhələyə uyğundur. Əgər medulyar karsinomadan əziyyət çəkən xəstədə (və ya follikulyar ya da papilyar karsinomalı yu-

xarı yaşlı xəstədə) UM aşkar olunursa, o zaman bu IV mərhələdir. Xəstənin yaşından və şişin qalxanabənzər vəzini əhatə edən toxumalara invaziyası dərəcəsiindən asılı olmayaraq bütün xəstələrə IV mərhələ QBV qeyridifferensiasiyalı (anaplastik) xərçəngilə aid edilir.

N0 qradasiyalarının verilməsi üçün ən azı altı müxtəlif regional limfa düyünlərində metastazların histoloji yoxluğunun verifikasiya olunması tələb edilir. Mərkəzi və digər regional limfa düyünlərinə şişlərin metastazı faktının aşkar olunmasının müxtəlif proqnozunun dəyəri də nəzərə alınmışdır. Şişin təkrarlanması riski boynun mərkəzi şöbəsinin limfa düyünlərinə, eləcə də, qalxanabənzər vəzinin kapsulasına bitişik olan limfa düyünlərinə metastazlar zamanı xüsusilə böyükdür [71].

Follikulyar adenoma

Follikulyar adenoma – xoşxassəli, hüceyrələrin follikulyar tipi üzrə differensiasiyası ilə inkapsulyasiya olunmuş şişdir [63, 64]. Bu, qalxanabənzər vəzidə yenitörəmələrin daha tez-tez rast gəlinən tipidir. Ölümündən sonra yarıqla zamanı follikulyar adenoma müayinə edilmişlərin 4-20 %-də aşkar olunur [72]. Bu tip şişdə həm makroskopik, həm də histoloji baxımdan tam qapalı, kəskin ifadə olunmuş fibrozlu kapsula mövcuddur. Beləliklə, yenitörəmə qalxanabənzər vəzini əhatə edən parenximadan dəqiq hüdudlarıdır və strukturca fərqlənir. Follikulyar adenomaların ölçüsü müxtəlif olur, lakin bir çox hallarda kəsilməsi anında onların diametri 1 sm.-dən 3 sm.-ə qədər təşkil edir. Follikulyar adenomaların toxumasında əksər hallarda nekrozun, qansızmanın, lokal ödemlərin və kalsifikasiyaların əlamətləri aşkar olunur. Böyük ölçülü adenomalarda belə ocaqlara xüsusilə tez-tez rast gəlinir.

Follikulyar adenomaları subtiplərə ayırırlar. Şişin ölçüsü, onlarda strukturca saxlanılmış tiroid follikullarının mövcudluğu və tireositlərin sayı kimi əlamətlər təsnifatın əsasını təşkil edir. Adətən, hər bir adenoma dəyişməz struktur xüsusiyyətlərə malikdir. Bu xüsusiyyətlərin əsasında mikrofollikulyar, normofollikulyar və makrofollikulyar adeno-

maları ayırd edirlər. Bu yarım tiplərin adları qalxanabənzər vəzinin normal toxumasının şişini əhatə edən follikulların ölçüsü ilə müqayisədə follikulların şiş toxumasında qorunub saxlanılan orta ölçünü əks etdirirlər. Trabekulyar adenomalar sütunlar əmələ gətirən və bağlarda konsentrasiya olunan hüceyrələrdən ibarətdir. Bu cür adenomalarda follikullara və kolloidlərə çox az hallarda rast gəlinir. Daha bir variant – hüceyrələrarası boşluqlarda uzun hüceyrələrdən və qialin törəmələrdən ibarət olan qialinli trabekulyar adenomadır [73] vardır.

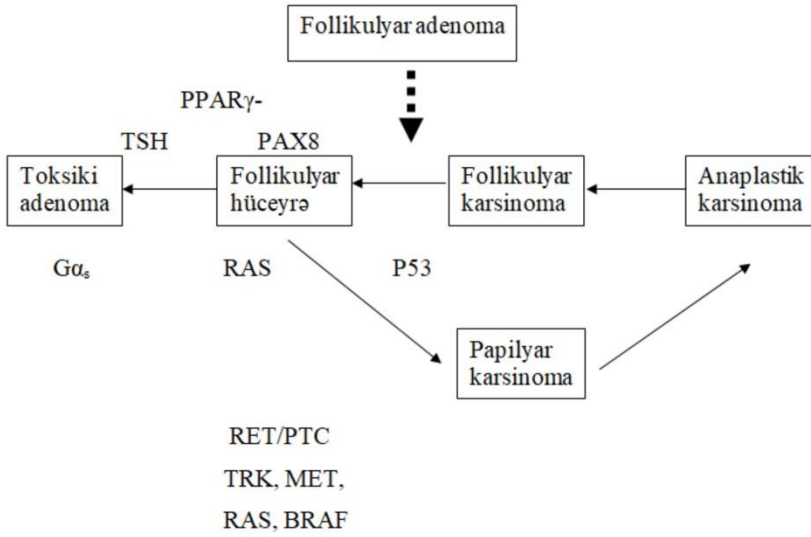
Küllü miqdarda hüceyrələrdən ibarət olan adenomaların qalxanabənzər vəzinin kapsulasına və ya qan damarlarına yayılması və bədxassəli şişə çevrilməsi ehtimalı daha yüksəkdir. Bu səbəbdən onlar daha ətraflı müayinə olunmalarını tələb edirlər [63, 64]. Atipik adenomalar bir qayda olaraq, çoxlu hüceyrələrdən ibarət olub həm makrostrukturuna görə, həm də histoloji baxımdan heterogendir, yüksək maliqniyasiya riski ilə fərqlənirlər, lakin heç zaman ətraf toxumalara yayılmırlar. Bu cür adenomalara az rast gəlinir (bütün follikulyar adenomaların arasında 3% təşkil edirlər). Ümumilikdə, atipik adenoma zamanı proqnoz müsbətdir. Atipik adenomalar götürüldükdən sonra residiv etməirlər və heç zaman metastaz vermirlər. Götürülmə adenomanın böyüməsini dayandırır. Əgər atipik adenomaya sərbəst şəkildə inkişaf etmək imkanı verilsə, o zaman onun bir müddətdən sonra ətraf toxumalara nüfuz etməsi və metastazı müşahidə olunur. Buna görə də, atipik adenoma zamanı yenitörəməni qeyri-müəyyən bədxassəlikli şiş kimi təsnif etmək qəbul olunmuşdur.

Oksifil hüceyrələrdən ibarət şişlər qalan adenomalardan bir qədər kənarında durur (sinonimləri – onkositar adenoma, Qürtle hüceyrəsindən ibarət adenoma). Belə adenomalar əsasən (75%) ya da tamamilə eozinofil qranulalardan ibarət olan dənəvər sitoplazmalı iri hüceyrələrdən əmələ gəlmişdir. Ultrastruktur təhlil bu hüceyrələrdə küllü miqdarda mitoxondriyaların və dəqiq fərqlənən nüvəciklərdən ibarət olan nüvələrin pleomorfizminin olduğunu göstərir. Belə hesab olunur ki, belə

adenomaların hamısında bədxassəlik riski daha yüksəkdir [74]. Lakin, onkositar şişlər zamanı onun böyümə sürəti, metastazlaşma qabiliyyəti və klinik nəticələri həm yenitörəmənin histoloji xüsusiyyətləri, həm də onun aşkar olunması anındakı ölçüsü ilə təyin olunurlar. Əgər şiş aşkar olduğu anda hələ ətraf toxumalara nüfuz etməmişdirsə, o zaman xəstəliyin sonu müsbət olur [75]. Hətta ətraf toxumalara yayılması histoloji olaraq verifikasiya olunmamış iri şişlər götürüldükdən sonra nadir hallarda təkrarlanırlar və metastaz formalaşdırmırlar. Buna görə də, ümumilikdə, Qürtle hüceyrələrindən ibarət adenomaların gedişi tamamilə xoşxassəli olur və “Qürtle hüceyrələrindən ibarət xoşxassəli adenoma” diaqnozu adətən özünü doğruldur [76, 77].

Bəzi normofollükulyar adenomalar papilyar strukturlardan ibarət ola bilər və onları qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomasının əlamətləri kimi qəbul etmək daha asandır. Lakin bu strukturlar, sadəcə olaraq, adenomanın yüksək fəallığının əlaməti olub, əksər hallarda tiroid hormonları avtonom hasil edən adenomalarda aşkar olunurlar.

Tiroid hormonların tənzimlənməyən fəal hasil edilməsi ilə olan follükulyar adenomaların əksəriyyətində q_{anil} – nukleotid – proteini (G_{α_s}) stimullaşdıran α – subvahidlərini və ya TSH-in hasil olunmasını kodlaşdıran genlərdə nöqtəvi mutasiya aşkar edilir (şəkil. 8.1.1) [8, 78]. Bu cür mutasiyaların nəticəsində G-protein daima fəal vəziyyətdə olur və böyük miqdarda sAMF hasil olunmasını stimullaşdırır. Artıq miqdarda sintez olunan sAMF tireositin daim funksional fəal vəziyyətdə olmasına yardım edir.



Şəkil 8.1.1. Qalxanabənzər vəzinin onkogenezinə cəlb edilən genetik pozuntu halları

Folikulyar adenomaların hüceyrəsində olduğu kimi follikulyar karsinomaların hüceyrəsində də RAS qruplu genlərdə fəal nöqtəli mutasiyanı tez – tez aşkar edirlər. Yalnız follikulyar şişlərdə PPAR γ – PAX8 genlərinin yenidən qurulmasına rast gəlinir. Papilyar karsinomaların hüceyrələrində RET və TRK genlərinin yenidən qurulması müşahidə olunur ki, bunun da nəticəsində tirozinkinaza olan reseptorun transmembran subvahidi həmişə fəallaşmış olur. Bundan savayı, papilyar karsinomaların hüceyrələrində BRAF qrupuna aid olan genlərdə fəal nöqtəli mutasiya tez – tez aşkar olunur. Qeyri – differensiasiyalı və anaplastik karsinomaların hüceyrələrində adətən P53 genində mutasiya baş verir. Qalxanabənzər vəzidə hiper fəal funksional düyünlərin əmələ gəlməsinə G – proteinin α – subvahidlərini və ya TSHR sintez olunmasını kodlaşdıran genlərdə fəal mutasiyalar səbəb olur. Bu cür düyünlərdə tireositlərin daimi yüksək fəallığı onların artıq miqdarda sintez olunan

sAMF-in daimi stimulyasiyası ilə əlaqədardır. $G\alpha_s$ – stimullaşdırıcı qanil- nukleotid-proteindir.

Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinoması

QBV papilyar karsinoması - epitelial mənşəli bədxassəli şişdir, hüceyrələri follikulyar differensasiya əlamətlərinə malikdir, “məməciklərin” formalaşması və/və ya hüceyrələrin nüvələrinin strukturunda patoqnomonik dəyişikliklərlə xarakterizə olunur [63, 64]. Bu, qalxanabənzər vəzinin bədxassəli şişlərinin daha geniş yayılmış növüdür və follikulyar mənşəli bədxassəli yenitörəməsi olan xəstələrin 50-90%-də aşkar olunur. Papilyar karsinomaya bütün dünyada rast gəlinir [79].

Qalxanabənzər vəzinin papilyar mikrokarsinoması papilyar karsinomanın bir variantıdır. ÜST-ə görə ölçüsü 1 sm.-ə qədər olan bu tip şişdir [63, 64, 79-82].

Papilyar karsinoma – sıx, inkapsulyasiya olunmamış və ya qismən inkapsulyasiya olunmuş şişdir. Bəzi hallarda şişlərdə nekroz sahələri inkişaf edir və kistalar meydana çıxır. Tipik hallarda papilyar karsinoma nahamar formalıdır, onun əsas hissəsi xarakterik “məməciklər”dən əmələ gəlir. Hər bir “məməcik” epiteli hüceyrələrinin mono təbəqəsilə örtülmüş fibrozlu-damar özəkdən ibarətdir. Əksər hallarda, “məməciklər” ilə birlikdə hüceyrələrinin nüvələrinin anomal morfolojiyası olan pozulmuş strukturlu follikullar iştirak edir.

Papilyar karsinomanın hüceyrələrinin nüvələri spesifik morfoloji çatışmazlıqlara malikdirlər və bu növ şişlərin diaqnostikası zamanı onları marker kimi tətbiq edirlər. Əksər hallarda əməliyyatdan əvvəlki “papilyar karsinoma” diaqnozu qalxanabənzər vəzinin aspirasion biopsiyasından alınmış nümunələrin hüceyrələrində bu cür morfoloji dəyişiklikləri olan nüvələrin aşkar olunmasına əsaslanmışdır. Papilyar karsinoma hüceyrələri nüvələrinin morfoloji xüsusiyyətləri bunlardan ibarətdir: onlar böyükdür, formasına görə qəhvə dənəciyini xatırladırlar, xromatinin sıxlığı azalmışdır, sərhədləri qeyri-dəqiq və nahamardır,

əksər hallarda nüvələr daxilində sitoplazmanın invaginatları və nüvədaxili komponentlər aşkar olunur.

”Məməcik“lərin hüceyrələrinin qabığında və şişin stromasında tez-tez hüceyrədaxili mikrokalsinatlara təsadüf olunur .

Papilyar karsinomaların strukturunun tipik karsinomalardan yayınmasının bir neçə variantları mövcuddur. Strukturuna görə atipik olan bu tip karsinomalara təqribən 20% hallarda rast gəlinir. Məsələn, papilyar karsinomanın follikulyar variantı yaxşı məlumdur. Bu zaman şiş toxumasının strukturunda atrofiya olunmuş follikullar “məməciklərdən” üstünlüyə təşkil edirlər [63, 64]. Karsinomanın diffuz-sklerotik variantı şiş prosesinə qalxanabənzər vəzinin bir və ya hətta hər iki payının diffuz cəlb olunması, metastazların limfatik kanallar boyu geniş yayılması, vəzi toxumalarının kəskin fibrozu və limfoid infiltrasiyası ilə xarakterizə olunur. Papilyar karsinomanın uzun hüceyrəli variantı hündürlüyə dartılmış hüceyrələri örtən yaxşı inkişaf etmiş “məməciklər” ilə xarakterizə olunur. Bu hüceyrələrin hündürlüyü normadan 2 dəfə artıq ola bilər. Sütunabənzər hüceyrəli papilyar karsinoma bu şişin digər variantlarından onunla fərqlənir ki, “məməcikləri” örtən hündürlüyə dartılmış epiteliositlər layında nüvələr əsas hüceyrələrdən eyni məsafədə aralı yerləşmişlər. Qeyd etmək lazımdır ki, papilyar karsinomanın uzun və sütun hüceyrəli variantları xüsusi aqressiv gedişlə fərqlənirlər. Lakin digər məlumatlara əsasən, diffuz-sklerotik variantda nəticə daha arzuolunmaz proqnoza malikdir [79].

Uşaqlarda aşkar olunan papilyar karsinoma əksər hallarda kifayət qədər inkişaf etmiş olur: şiş iri, kapsulyasiya olunmamışdır, sıx, ətraf toxumalara nüfuz etmiş trabekulalara malikdir. Çox vaxt şişin qalxanabənzər vəzi kapsulalarından kənara çıxması və onun regional limfa düyünlərinə və ağ ciyərlərə metastaz etməsi hallarına rast gəlinir [67].

Molekulyar patogenezi. Qalxanabənzər vəzinin follikulyar hüceyrələrindən həm xoşxassəli, həm də bədxassəli şişlər inkişaf edə bilər. Bədxassəli yeni törəmələr öz histotipinə görə papilyar və follikulyar ola

bilər. İnsanın qalxanabənzər vəzisinin xoşxassəli şişlərinin maliqlnizasiyadan sonra tipik papilyar karsinomalara transformasiya etmələri ilə bağlı dəlillər hələ ki əldə olunmamışdır. Təqribən 50% hallarda papilyar karsinoma hüceyrələrində xüsusilə 10-cu xromosomun uzun çiyində tez-tez müşahidə olunan xromosom aberrasiyaları aşkar olunur [78, 83-87]. Qeyd etmək lazımdır ki, məhz 10-cu xromosomda (lokus 10q11-2) RET protoonkogeni yerləşmişdir. Qial hüceyrələrin neytrofil amili (GDNF) bu reseptorun (GFRa-1) liqandı kimi xidmət göstərir. GDNF-in GFRa-1 ilə əlaqələndirilməsi RET-zülalın dimerizasiyasına gətirib çıxarır. RET fəallaşması əvvəllər yalnız transfer olunan hüceyrələrdə nümayiş olunmuşdur və in vivo şəraitində onun mövcudluğu yalnız qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomalarının hüceyrələrində nəzərə çarpır. Bununla əlaqədar olaraq bu şişlər RET - papilyar karsinomalar (RET/PTC) adlanır.

RET-protoonkogenin fəal formalarının bütün tipləri onkogen yenidənqurma nəticəsində meydana çıxır. Bundan başqa, bəzi genlər daima RET-i fəallaşdırmaqla onun dimerizasiyasına səbəb olur. Artıq fəallıqlı RET ilə produksiya olunan zülal ximer struktura malikdir və hüceyrə membranlarına daxil olmayaraq sitoplazmada qalır. Çernobil faciəsini yaşamış insanlarda RET-karsinomaların bir neçə yeni variantları aşkar olunmuşdur.

Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomasından əziyyət çəkən və əvvəllər ionlaşdırıcı şüalanmaya məruz qalmayan yetkin yaşlı insanların RET-ptoroonkogenində yerdəyişmələrin aşkar olunması tezliyi müxtəlif məlumatlara əsasən 3,5%-dən 35%-ə qədər variasiya edir. Papilyar karsinomalı uşaqlar arasında (ionlaşdırıcı radiasiyaya məruz qalmasından asılı olmayaraq), uşaqlıqda kənarında ionlaşdırıcı radiasiyaya məruz qalmış və ya orqanizmə qeyri-stabil izotopların düşməsinə görə, eləcə də böyüklərdə [78, 87]. RET-karsinoma hallarının payı xüsusilə yüksəkdir (60-80% qədər), Papilyar mikrokarsinomalarda RET-protoonkogenin yenidən qurulması tez-tez aşkar olunur. Bu fakt bu

yenidən qurmanın qalxanabənzər vəzidə bu tip karsinomaların meydana çıxması patogenezinin erkən mərhələlərinə cəlb olunmasına işarə edə bilər. Digər tərəfdən, RET-karsinomalar qalxanabənzər vəzi xərcənginin differensiasiya olunmayan (anaplastik) tipinə çox nadir hallarda transformasiya olurlar.

Çox güman ki, qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomalarının meydana çıxmasına gətirən kanserogenez prosesində digər onkogenlər, xüsusilə NTRK1 (bəzən TRKA kimi işarə olunur) iştirak edir.

Təqribən 10% hallarda papilyar karsinoma hüceyrələrində RAS genində fəal nöqtəvi mutasiya aşkar edirlər. Əksər hallarda bu mutasiya follikulyar alt tipli papilyar karsinomalarda iştirak edir [88]. Nəhayət, Çernobil faciəsinə düçar olmuş şəxslər arasında QBV hüceyrələrində BRAF geninin AKAP9 geninin bir hissəsi ilə birləşməsi baş vermiş papilyar karsinomalar aşkar olunur [89].

Papilyar karsinomaların 80%-i yüksək tirozinkinaza fəallığına malik olan (RET, RAS, BRAF və MAP genlərinin artıq miqdarda fəallaşması nəticəsində) hüceyrələrdən ibarətdir. Göstərilmişdir ki, əvvəlcədən hüceyrələrdə tirozinkinazların fəallığının artmasına yardım edən mutasiyalar qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomalarının və digər lokalizasiyalı bu cür yeni törəmələrin inkişafı riskini artırır [85, 90].

Müxtəlif müəlliflərə görə, qalxanabənzər vəzinin papilyar xərcəngində V600E mutasiyası BRAF genində geniş diapazonda-29-83% hallarda təsadüf olunur. BRAF V600E mutasiyalarının belə böyük tezlikli yayılması təkcə coğrafi mövqe ilə deyil, həm də müxtəlif həssaslıqlı müayinə üsullarının tətbiqi, həmçinin qalxanabənzər vəzinin papilyar xərcənginin müxtəlif variantları olan qeyri-həmcins tərkibli xəstələrdə rast gəlir. Bir sıra müəlliflərə görə, BRAF V600E mutasiyasının varlığı xoşagəlməz proqnostik kriteriyadır, amma bu fikir bütün tədqiqatçılar tərəfindən paylaşılır [93-102].

Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomaları yoğun bağırsağın adenomatozlu polipozundan əziyyət çəkən xəstələrdə daha tez-tez aşkar

olunur. Bu xəstəlik zamanı poliplər spesefik histoloji strukturu ilə fərqlənir və solidli sahələrdən və uzun hüceyrələrdən ibarətdirlər. Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomasının inkişafı riskinin yüksək olduğu xəstəliyin digər nümunəsi – Kauden xəstəliyidir (çoxsaylı hamartomalar sindromu). Bu məlumatlar göstərir ki, bu patologiyaya meyilli olan genlər papilyar karsinomaların da patogenezində rol oynaya bilər. Məlum olduğu kimi, qalxanabənzər vəzinin bu tip karsinomalarının təqribən 3% irsi olur. Papilyar karsinomaların irsi formalarının gedişi qeyri-irsi formaların gedişindən az fərqlənir, bəzən irsi karsinoma daha aqressiv keçir [103, 104]. Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomasının inkişafına irsi meyliyi və şiş hüceyrələrinin sitoplazmasının oksifilliyini təyin edən genlər 19q13.2 lokusunda lokalizasiya olunurlar. Həmçinin, karsinomaların nəinki qalxanabənzər vəzidə, eləcə də, böyrəklərdə də inkişaf etdiyi irsi patologiyalar da mövcuddur. Bu xəstəlik 1q21 lokusunda lokalizasiya olunan gendə baş verən pozmalarla təyin olunur.

Azalmış funksional aktivliyi olan QBV xoş və bədxassəli düyünlərin tireositlərində, natrium zülal-kotransporterləri və yodidi kodlaşdıran, NIS genin ekspressiyası kəskin zəifləyir. TPO, tireoqlobulin və bəzi digər spesefik zülalların sintezini kodlaşdıran, həmçinin genlərin ekspressiyası zəifləyir [105, 106]. Bu pozğunluqlar bir çox metabolik anomaliyaların, QBV şiş zonaları üçün xarakterik olanların əsasını təşkil edir: yodun səviyyəsinin onlarda azalması, bu mikroelementin aşağı sürətli orqanifikasiyası, tireoid hormonlarının sintezinin zəifləməsi və tireoid şişlərində yodun həyatının qısa müddəti. Natriumun və yodidin kotransporterlərinin ekspressiya səviyyəsi müxtəlif şiş hüceyrələrində fərqlənə bilər [105], tireoqlobulin isə praktik olaraq, bütün follikulyar karsinomalarda ekspressiya edir. Follikulyar karsinomaların əksəriyyət hüceyrələri həm də RTSH ekspressiya edir və TSH şişin tireositlərinin differensiasiyasının artmasına səbəb ola bilər.

Follikulyar hüceyrələrdən inkişaf edən şişlərdən fərqlənən digər anomaliyalar da mövcuddur. Məsələn, bir çox hallarda şiş hüceyrələri artım amillərinə qarşı reseptorları və bu amillərin özlərini artıq dərəcədə ekspressiya edirlər (məsələn, damarlarda endotelial artım amili - VEGF). Nəticədə, yeni törəmələrin sürətli və kəskin vaskulyarizasiyası baş verir [107].

Kliniki şəkli. Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinoması istənilən yaşda inkişaf edə bilsə də, əksər hallarda onu 30-dan 50 yaşına qədər xəstələrdə aşkar edirlər (xəstələrin orta yaşı 45 yaş təşkil edir). Qadınlar kişilərə nəzərən daha çox xəstələnirlər (xəstələr arasında qadınlar təxminən 60-80% təşkil edir). Nəzərdən keçirilən tip ilkin aşkar olunan yenitörəmələrin ölçüsü 1-dən 4 sm.-ə qədər təşkil edir. Orta ölçü 2-3 sm-dir [79, 80]. Papilyar karsinomaların aşkarlanma tezliyi kiçik ölçülü şişlər hesabına artmışdır [108]. Qalxanabənzər vəzinin paylarından birinin zədələnməsi zamanı papilyar karsinoma əksər hallarda multifokal olur. Lakin, kifayət qədər əksər hallarda şişi vəzinin hər iki payında aşkar edirlər (20%-dən 80%-ə qədər hallarda). Çox güman ki, aşkar olunan bilateral papilyar karsinomaların payı xəstələrin qalxanabənzər vəzilərinin nə qədər tez-tez müayinə olunmasından asılıdır. Bu yaxınlarda aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, vəzinin müxtəlif paylarında papilyar karsinomalar əksər hallarda müstəqil şəkildə inkişaf edirlər və müxtəlif hüceyrələrin klonları ola bilərlər [109]. Şişin cərrahi yolla götürülməsi zamanı, papilyar karsinomaların qalxanabənzər vəzini əhatə edən toxumalara yayılması 15% hallarda aşkar olunur (5-34% -ə qədər intervalda). Xəstələrin 1/3 hissəsində ilkin müayinələr zamanı regional limfa düyünlərinin limfadenopatiyasının əlamətləri aşkar olunur [79, 80]. Boyun limfa düyünləri şişlərinin əməliyyat yolu ilə götürülməsi zamanı təqribən 35-50% hallarda papilyar karsinomanın histoloji metastazlarını aşkar edirlər. Gənc xəstələrdə (17 yaşa qədər) metastazlar bütün boyun limfa düyünlərinin 90%-də aşkar oluna bilər [67, 110]. Eyni zamanda papilyar karsinomanın aşkar olunması anında

xəstələrin yalnız 1-7%-də UM mövcud olur [79, 80]. Əksər hallarda divararalığının ön hissəsinin limfa düyünləri zədələnir, lakin prosesə bütün boyun limfa düyünləri cəlb olunduqdan sonra şiş metastaz edir.

Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomasının inkişafı mərhələlərinin təyin edilməsi üçün adətən TNM sistemi istifadə olunur [111]. Şişin aşkar olunması anında xəstələrin 60% I mərhələdə, 22% isə II mərhələdə olurlar. 45 yaşdan yuxarı xəstələrin arasında təqribən 20% hallarda şişin qalxanabənzər vəzinin kənarlarına yayılması və boynun limfa düyünlərində metastazası halları aşkar olunur (III mərhələ) [79, 80]. Yuxarıda qeyd olunduğu kimi, papilyar karsinomanın ilkin aşkar olunması anında uzaq metastazları ilə olan xəstələrin payı (IV mərhələ) çox da böyük deyil və 1-7% təşkil edir.

Şişin residivi və ölüm. Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinoması zamanı şişin residivinin üç tipini ayırd edirlər:

- limfa düyünlərində metastazlardan inkişaf edən;
- qalxanabənzər vəzinin qalan hissəsindən;
- uzaq metastazlardan

Qalxanabənzər vəzinin yerləşdiyi yerdə total tireoidektomiyadan sonrakı residiv halları həm tiroid toxumanın qalıqlarından, həm də, şişin qalxanabənzər vəzi kapsulunun hüdudlarından ətraf toxumalara yayılmış kəsilməmiş hissələrindən inkişaf edə bilər. Regional limfa düyünlərindəki metastazlardan inkişaf etmiş ikinci dərəcəli şişləri bu cür residiv hallarına aid etməzlər [112]. Limfa düyünlərinə metastaz və ya ayrıca metastaz bir qayda olaraq, total tireoidektomiyadan 30-180 gün sonra təzahür edir [79]. Cərrahi müdaxilədən əvvəl uzaq metastazlar aşkar olunmayan və ilkin şişi tamamilə kəsilən xəstələrdə ikinci dərəcəli şişlərin inkişafı halları residiv hesab olunur. Follikulyar karsinomadan fərqli olaraq papilyar karsinoma zamanı şişin əməliyyatdan sonra regional limfa düyünlərindəki metastazlardan residiv etməsi ehtimalı daha da yüksəkdir.

Papilyar karsinomalı xəstələr arasında şişin əməliyyat yolu ilə kəsilməsindən sonrakı orta ölüm səviyyəsi ilk 5 il ərzində 2%, 10 il ərzində - 4% və 20 il ərzində - 5% təşkil edir. Ölüm hallarının 20%-də ölüm yenitörəmənin aşkar olunması anından etibarən bir il ərzində baş verir. Xəstələr, əsasən (bütün ölümlərin 80%) xəstəliyin aşkar olunması anından etibarən 10 il ərzində vəfat edirlər. Qeyd etmək lazımdır ki, şişin aşkar olunması anından etibarən 25 il ərzində orta yaşama səviyyəsi qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinoması zamanı (95%), follikulyar karsinoma (66%), medulyar karsinoma (79%) və Qürtle hüceyrələrindən karsinoma (71%) zamanı olduğundan yüksəkdir.

Nəticənin proqnozu. Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinoması olan xəstələrdə şişin götürülməsindən sonra yalnız 15% hallarda xəstəliyin residivi inkişaf etmiş olur. Xəstələrin daha az hissəsi (5%) şiş prosesinin nəticələrindən həlak olurlar. Müstəsna hallarda, yenitörəmənin xüsusilə aqressiv inkişafı zamanı residiv ilkin şişin kəsilməsindən sonrakı erkən müddətdə inkişaf edir, ölüm hallarının əsas hissəsi isə papilyar karsinomanın aşkar olunması anından etibarən 5-10 illik dövrə təsadüf edir [79, 80]. Bu göstəriciyə təsir göstərən çoxsaylı amillərin nəzərə alınması ilə qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomasından əziyyət çəkən xəstələrin arasında ölüm ehtimalının hesablanması ilə bağlı çoxsaylı cəhdlər göstərilmişdir [80, 113-119]. Bütün hallarda xəstənin yaşı və şişin qalxanabənzər vəzinin hüdudlarından kənara yayılması halları nəzərə alınmışdır.

Elmi işlərin əksəriyyətində UM mövcudluğu və onun aşkar olunması anında şişin ölçüsü nəzərə alınmışdır [80, 113-115, 118]. Bunlarla yanaşı göstərilir ki, əməliyyata qədər (və müvafiq olaraq cərrahi əməliyyat zamanı kəsilən) boynun linfa düyünlərinə metastazların aşkar olunması qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinoması nəticəsində baş verən ölüm halına əhəmiyyətli təsir göstərmir [79, 80, 118].

Hazırda yuxarıda nəzərdən keçirilən və bu göstəriciyə təsir göstərən amilləri nəzərə almaqla qalxanabənzər vəzinin papilyar karsi-

nomasından əziyyət çəkən xəstələr arasında ölüm səviyyəsinin təyin olunmasının bir neçə sistemi yaradılmışdır. Bu sistemlərin istifadə olunması ilə aparılan hesablamalara müvafiq olaraq qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinoması olan xəstələrin əsas hissəsi (80%) 25 il ərzində xərçəng nəticəsində baş vermiş ölüm riski 2%-dən artıq deyildir. Lakin xəstələrin 20% həmin müddət ərzində şişin inkişafı nəticəsində 100% ölümün baş verdiyi yüksək risk qrupuna aiddirlər. Təklif olunan sistemlərin proqnoz effektivliyi hamı tərəfindən qəbul olunan beynəlxalq TNM təsnifatına əsasən papilyar karsinomanın inkişafı mərhələsinin qiymətləndirilməsi əsasında cərrahi müdaxilənin aparılmasından əvvəl verilən proqnozların effektivliyindən yaxşı deyildir [119].

Papilyar karsinoma zamanı risklərin hesablanması təklif olunan sxemlərdən biri AGES adlanır [113]. Sistemin adı riskin təyin olunması zamanı nəzərə alınan göstəricilərin adlarının ilk hərflərindən tərtib olunmuşdur: xəstənin yaşı (A - age), şişin inkişafı mərhələsi (G - grade of tumor), şişin yayılması (E - extend of tumor) və şişin ölçüsü (S - size of tumor). AGES sistemindən istifadə olunması zamanı QBV-nin papilyar karsinoması olan xəstələrin 86%-də ölüm riski daha azdır (AGES hesablanmış həddi - < 4 , şişin 20 il ərzində mövcud olması nəticəsində ölüm ehtimalı - $< 1\%$) [79]. AGES 4-dən böyük olduqda letal nəticə riski böyükdür. Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomasından əziyyət çəkən xəstələr bu cür xəstələr 14% təşkil edir. 20 il ərzində şişin mövcud olması nəticəsində ölüm ehtimalı 36% təşkil edir.

AGES üsuluna əsasən şiş xəstəliklərinin ölüm riskinin təyin olunması şkalası universal olsa da, bəzi ixtisaslaşdırılmış mərkəzlərdə G parametrini dəqiq müəyyən etmək mümkün olmur, çünki kəsilmiş materialda patoloqlar differensiasiyalı papilyar karsinomun qiymətləndirilməsində səhv edirlər [119]. Buna görə də, qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinoması zamanı ölüm riskinin hesablanmasında şişin inkişafı mərhələlərinin histoloji baxımdan təyin olunması ilə əlaqədar olmayan göstəricilərin istifadə olunmasına əsaslanan üsullar təklif

olunmuşdur [118]. Məsələn, MACIS sisteminə beş əsas göstərici daxil edilmişdir: metastazlar (M – metastases), xəstənin yaşı (A – age), şişin tam götürülməsi (C – completeness), onun ətraf toxumalara yayılması (I – invasion) və yenitörəmənin ölçüsü (S – size).

Yaşa görə MACIS kəmiyyəti aşağıdakı şəkildə olur:

- 3,1 bal - əgər xəstə 39 və ya daha cavan yaşdadırsa;
- 0,08 x xəstənin yaşı - əgər xəstənin yaşı 40-dan çoxdursa;

Şişin ölçüsünə görə MACIS kəmiyyəti belə olur:

- + 0,3 x şişin ölçüsü sm-lə;
- + 1 (şişin tam götürülməməsi zamanı);
- + 1 (şişin ətraf toxumalara lokal qaydada yayılması zamanı);
- +3 (OM mövcud olduqda).

Qalxanabənzər vəzinin follikulyar karsinoması

Qalxanabənzər vəzinin follikulyar karsinoması “hüceyrəsi follikulyar tipli diferensiasiyayı qoruyub saxlayan, lakin papilyar karsinoma üçün xarakterik olmayan və struktur xüsusiyyətlərin diaqnostika kəmiyyətinə malik olan epiteli mənşəli bədxassəli şişdir” [63]. Bu cür tərif follikulyar karsinomanı follikulyar tipli papilyar karsinomadan, nadir qarışıq medulyar-follikulyar karsinomalardan və ada şəkilli, pis differensiasiya olunan şişlərdən ayırmağa icazə verir [120,121]. ÜST komitəsi bu cür şişləri follikulyar karsinomanın oksifil variantı hesab etməyi təklif edir [63]. Lakin, ABŞ səhiyyə orqanları (AFIP) Qürtle hüceyrələrindən ibarət karsinomaları “makroskopik, mikroskopik, gediş kursuna, sitogenetik, etiopatogenetik xüsusiyyətlərinə görə bütün digər tipli yeni törəmələrdən fərqlənən şiş hesab etməyi təklif edirlər. Deməli, onları şişlərin ayrıca qrupu kimi ayırmaq zəruridir” [64].

Şişin bu tipinin yuxarıda göstərilən tərifinə əsasən follikulyar karsinomanın inkişafı mərhələsinin təyin olunması və diaqnostika olunması üçün şişin qalxanabənzər vəzinin kapsulasından kənara yayılması dərəcəsinin, onun qan damarlarına invaziyası dərəcəsinin və

şişi əhatə edən tiroid toxumasının vəziyyətinin mütləq qaydada qiymətləndirilməsi vacibdir. Epidemioloji tədqiqatların məlumatlarına görə follikulyar karsinoma ilə xəstələnmə halları qalxanabənzər vəzi xərcənginin differensiasiya olunan tiplərinin diaqnostika olunan bütün hallarının 5-dən 50%-ə qədərini təşkil edir. Follikulyar karsinomalar təbii yod çatışmazlığının müşahidə olunduğu regionlarda daha geniş yayılmışdır [122]. Follikulyar karsinoma halları (Qürtle hüceyrələrindən olan karsinomaları nəzərə almadan) qalxanabənzər vəzidə bədxassəli yeni törəmələrin bütün hallarının 2%-ə qədərini təşkil edir [123].

Histoloji tədqiqat zamanı follikulyar karsinomaların strukturu müxtəlif ola bilər. Normal follikulaların olduğu variantlara və solid sahələrin daha geniş yayıldığı variantlara da rast gəlinir [63, 64]. Bəzən, strukturu güclü şəkildə pozulmuş və qeyri-adi xarici görünüşlü (məsələn, torşəkilli) follikulalar da müşahidə olunurlar. Əksər hallarda bir şişdə müxtəlif hissələr müxtəlif histoloji quruluşa malik olur. Follikulyar karsinomaların hüceyrələrində mitoz fəallığın ifadə olunması yenitörəmənin bədxassəlik dərəcəsinin gösəricisi ola bilməz.

Bütün follikulyar karsinomalar qalxanabənzər vəzinin ətraf toxumalarına yayılması dərəcəsinə görə iki tipə ayrıla bilərlər:

- minimal invazyialı və ya inkapsulyasiyalı follikulyar karsinomalar;
- kəskin invazyialı follikulyar karsinomalar.

Qalxanabənzər vəzinin ətraf toxumalarına yayılması qarışıq tip olan karsinomalara praktik olaraq rast gəlinmir.

Ətraf toxumalara minimal invazyialı follikulyar karsinoma – inkapsulyasiyalı şişdir. O, trabekulyar, solid, mikrofollikulyar ola bilər və ya atipik adenoma təsiri bağışlaya bilər. Belə hallarda bədxassəlik dərəcəsi şişin kapsulaya və ya qan damarlarına nüfuz etməsi dərəcəsi ilə təyin olunur. Beləliklə, invaziyanın mövcudluğunu və ya yoxluğunu təyin edən meyarlar dəqiq olmalıdır [63, 64]. Bununla yanaşı, şişin qan damarlarına invaziyası hər yerdə baş vermir. Damara invaziya faktı

növbəti şəkildə təyin olunur və damar kifayət qədər iri olmalıdır. O kapsulanın daxilində və ya bilavasitə səthində yerləşməlidir. Damarda şiş hüceyrələrinin onun divarına bitişən və damarın mənfəzinə çıxan bir və ya bir neçə klasteri mövcud olmalıdır” [64]. Kapsulada invaziyayı diaqnostika etmək üçün şiş hüceyrələrindən ibarət kapsulanın parçalanması onun divarının bütün qalınlığını tutması zəruridir. Əgər şiş kapsulanın yalnız daxili təbəqələrinə nüfuz edirsə və ya kapsula divarının qalınlığında yalnız ayrıca şiş hüceyrələri ayırd edilirsə, o zaman “follikulyar karsinoma” diaqnozunun qoyulması üçün bu əlamətlər kifayət deyildir. Kapsulada şişin invaziyası yerlərini nazik iynə ilə aspirasiyasından (punksiyalar, FNA) sonra baş verən kapsula parçalanmasından fərqləndirilməlidir. Sonuncu halda aşkar olunan histoloji pozğunluqların təsvir edilməsi üçün WHAAFFT (worrisome histologic alteration following FNA of thyroid – qalxanabənzər vəzinin punksiyasından sonra ağır histoloji pozğunluqlar) abbreviaturasını tətbiq edirlər [124]. Bu cür hallarda şişin bədxassəlik dərəcəsini təyin etmək asan olmur və hətta patoloqların diaqnozları belə əksər hallarda müxtəlif olur. Diaqnozun dəqiqləşdirilməsi üçün immunokimyəvi üsullar – TPO-nun, qalektin-3 və ya HMBE1 aşkar olunmasını tətbiq edirlər. Qeyd etmək lazımdır ki, markerlərin immunokimyəvi qaydada aşkar olunması şübhəli hallarda diaqnozu dəqiqləşdirməyə hər zaman imkan verimdir [35]. Lakin məlum olduğu kimi, papilyar və follikulyar karsinoma hüceyrələrindəki bir sıra genlərin ekspressiya səviyyəsi çox fərqlənir [125, 126, 127, 128].

Minimal invaziyalı follikulyar karsinomadan fərqli olaraq, ətraf toxumalara kəskin invaziya edən follikulyar karsinomayı xoşxassəli yenitörəmərdən ayırmaq kifayət qədər sadədir. Bu şiş qismən inkapsulyasiya olunsada, kapsulanın çoxsaylı parçalanması və bu məsələlərə şiş toxumasının daxil olması qalxanabənzər vəzinin hətta makroskopik tədqiqatı zamanı yaxşı hiss olunur. Adətən, şişin qan damarlarına invaziyası da aşkar şəkildə ifadə olunmuşdur. Şişin tərkibində trabekulyar

strukturlu sahələr və solid fraqmentlər mövcuddur, lakin hər zaman follikulyar zonalar da mövcuddur. Əgər follikulyar diffrensiasiya əlamətləri zəifdirsə və ya ümumiyyətlə yoxdursa, deməli, şişi zəif deffrensiasiya olunmuş karsinoma kimi təsnif etmək lazımdır [64].

Bəzən şişdə açıq hüceyrə ocaqları meydana çıxır. Follikulyar adenomanın tam açıq hüceyrə variantına nadir hallarda rast gəlinir [129]. Əgər follikulyar karsinomada 75%-dən artıq hüceyrə Qürtle hüceyrələri üçün tipik olan morfoloji xüsusiyyətlərə malikdirsə, o zaman bu yenitörəməni Qürtle hüceyrələrindən ibarət olan karsinoma və ya onkositoz karsinoma kimi təsnif edirlər [63], ÜST təsnifatına əsasən isə o, follikulyar karsinomanın oksifil variantı kimi təsnif olunur [65].

Molekulyar patogenezi. Follikulyar adenomaların əksəriyyəti və bütün follikulyar karsinomalar – monoklonal mənşəli şişlərdir. Bu cür şişlərin hüceyrələrində, bir qayda olaraq, RAS genində nöqtəvi mutasiya ilə əlaqədar onkogenlərin artıq fəallığı aşkar olunur. Bu cür mutasiya follikulyar adenomaların 20%-də və follikulyar karsinomaların 40%-də aşkar olunur və bu, onun onkogenezin erkən mərhələlərinə cəlb edilməsi imkanı haqqında fərziyyəyə uyğun gəlir [78, 88]. RAS geninin mutasiyası follikulyar yenitörəmələr üçün spesifik deyil və papilyar karsinomaların təqribən 10%-də iştirak edir (əsasən, follikulyar tipli). Adətən, follikulyar tip şişlərdə RET geninin artıq fəallığı aşkar olunmur [78, 83]. Papilyardan fərqli olaraq, follikulyar karsinoma hüceyrələri (və bəzi follikulyar adenomalarda) əsasən genetik materialın bir hissəsinin itirilməsi ilə əlaqədar hiss olunan genetik pozğunluqlara malikdirlər [86, 130].

Follikulyar şişlərin hüceyrələrində delesiyalar, qismən delesiyalar və xromosom 3-ün p çiyində yenidoqurma delesiyaları daha geniş yayılmışdır [131-133]. Follikulyar karsinomaların hüceyrələri üçün xarakterik olan iki əsas genetik anomaliyalar müxtəlif yollarla hüceyrələrin bədxassəli olmasına səbəb olur [133].

Kliniki şəkli. Follikulyar karsinomaya orta yaşlı şəxslərdə daha tez-tez rast gəlinir. Follikulyar karsinomaların ilkin aşkar olunmasının orta yaşı – 50 yaşdan yuxarıdır, bu isə papilyar karsinomalarla müqayisədə 10 il çoxdur [122]. Follikulyar karsinomaların oksofil variantlarının ilkin aşkar olunmasının orta yaşı (Qürtle hüceyrələrindən ibarət olan karsinoma) – təxminən 60 ildir [122,134]. Qadınlar arasında follikulyar karsinomalarla xəstələnmə kişilərdən iki dəfə çoxdur. Bir çox hallarda ilkin olaraq follikulyar karsinoma qalxanabənzər vəzidə ağrısız düyün şəklində aşkar olunur. Bəzən bu orqanda digər düyünlər də mövcuddur. İlkin xərçəng anında limfadenopatiyaya nadir hallarda rast gəlinir (4-6% hallarda) [122]. Follikulyar karsinoma zamanı boynun limfa düyünlərinə metastaz qeyri-tipikdir və mövcud olan tövsiyyəyə müvafiq olaraq “boynun limfa düyünlərinə metastazların aşkar olunması zamanı papilyar karsinomanın, onkositar karsinomanın və ya cüzi differensiasiyaya malik olan karsinomanın follikulyar variantının xəstədə mövcudluğu imkanını qiymətləndirmək lazımdır” [64].

Şişlərin orta ölçüsünə aid olan məlumatların əksəriyyətində göstərilmişdir ki, follikulyar karsinomalar orta hesabla papilyar karsinomalardan daha iridir (həm tipik, həm də, oksifil) [122,134]. Minimal invazyvalı follikulyar karsinomalar zamanı şişin qalxanabənzər vəzinin kapsulularından kənara birbaşa yayılması şişin bu tipinin adından göründüyü kimi müşahidə olunmur. Eyni zamanda bu cür yayılma follikulyar karsinomanın nadir hallarda rast gəlinən invaziya forması üçün adidir. Bu tip şişi olan xəstələrin 5-20%-də UM aşkar edilir. Əksər hallarda şiş sümük toxumasına və ağ ciyərlərə metastaz edir [64,122]. Skeletin sümükləri arasında qalxanabənzər vəzinin invaziv follikulyar karsinomasının metastazı bud və digər bəzi uzun sümüklərdə, çanaq sümüklərində, döş nahiyəsinin sümüklərində, kəllə və onurğa sümüklərində aşkar olunmuşdur. Əgər UM xəstənin həkimə müraciət etməsinin ilkin səbəbidirsə, o zaman qalxanabənzər vəzinin kəsilməsindən əvvəl onların tireoidli mənşəyinin sübuta yetirilməsi zəruridir. Əksər hallarda

bunun üçün metastaz toxumalarından biopstatların alınması və onların histoloji tədqiqatı tələb olunur. Follikulyar karsinoması olan xəstələrdə tireotoksikoz çox nadir hallarda müşahidə olunur [135].

Şişin aşkar olunması anında follikulyar karsinomalardan və ya Qürtle hüceyrələrindən ibarət karsinoması olan xəstələrin əksəriyyəti (53-69%) TNM təsnifatına əsasən yenitörəmənin inkişafının II mərhələsində olur. Boynun limfa düyünlərinə metastaz edən və ya şişin qalxanabənzər vəzinin kapsulasından kənara yayılması olan 45 və daha yuxarı yaşlı şəxslər (TNM təsnifatı üzrə III mərhələ) ilkin qaydada aşkar olunan follikulyar karsinomalı xəstələr arasında cəmi 4% və ilkin qaydada aşkar olunan Qürtle hüceyrələrindən ibarət olan karsinomalı xəstələrin arasında isə 9% təşkil edir. Qürtle hüceyrələrindən ibarət olan karsinomalı şəxslərin 5% və qeyri-oksifil follikulyar karsinomalı xəstələrin 17%-də şişin diaqnostika olunması zamanı artıq UM mövcud olmuşdur (TNM təsnifatı üzrə IV mərhələ).

Şişin və spesefik ölümün təkrarlanması. Follikulyar karsinomanın tipik forması zamanı limfa düyünlərinə metastazlar çox nadir hallarda müşahidə olunur. Buna müvafiq olaraq limfa düyünlərinə metastazlar ilə əlaqədar olan şişlərin təkrarlanması tezliyi follikulyar karsinoma zamanı cüzi olub (2%) – qalxanabənzər vəzinin differensiasiya olunmuş karsinomalarının bütün tipləri arasında ən aşağı tezliyə malikdir. Qürtle hüceyrələrindən ibarət karsinoma zamanı şişin aşkar olunması anında limfa düyünlərinə metastazalar xəstələrin 6%-də mövcuddur [136]. Lakin, şişin cərrahi yolla müalicəsindən sonrakı 20 il ərzində əməliyyat olunan xəstələrin təxminən 17%-də bu cür metastazlar ilə əlaqədar residiv halları inkişaf edir [122]. Əgər həm regional, həm də, uzaq limfa düyünlərinə bütün metastazları nəzərə alsaq, o zaman Qürtle hüceyrələrindən karsinomaları kəsilməmiş xəstələr arasında əməliyyatdan sonrakı 10-20 il ərzində şişin ən yüksək təkrarlanması tezliyi müşahidə olunacaqdır. İlk şişin kəsilməsindən sonrakı 20 il ərzində lokal residivlər adi follikulyar karsinoma ilə bağlı əməliyyat olunmuş xəstələrin

20%-də və Qürtle hüceyrələrindən ibarət karsinoma ilə bağlı əməliyyat olunmuş xəstələrin 30%-də baş vermişdir. Uzaq metastazlardan residiv halları olan bu xəstələrin payı müvafiq olaraq follikulyar karsinoma və Qürtle hüceyrələrindən ibarət karsinoma üçün 23 və 28% təşkil edir.

Şiş prosesinin nəticələri ilə əlaqədar follikulyar karsinoma və Qürtle hüceyrələrindən ibarət karsinoma zamanı ölüm onun aşkar olunması anında yenitörəmənin inkişafı TNM-nin mərhələsi ilə təyin olunur. Ölüm əsasən UM-ın meydana çıxması ilə müəyyən olunur.

Kəsilməmiş karsinomanın tipindən asılı olmayaraq əməliyyatdan 20 il sonra ölüm 20%, 30 il sonra isə - 30%-ə yaxındır [122]. Əgər şiş prosesinin nəticələrindən savayı, ölümün digər səbəblərini də nəzərə alsaq, o zaman follikulyar karsinomadan və Qürtle hüceyrələrindən ibarət olan karsinomadan əziyyət çəkən xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı dövrdə ölümün səviyyəsi fərqlənir. Follikulyar karsinomalı xəstələr orta hesabla Qürtle hüceyrələrindən ibarət karsinomalı xəstələrdən 5 yaş cavandır və onların əsas hissəsi şişin kəsilməsindən sonra ilk 10 il ərzində vəfat edir. Lakin bundan sonra (əməliyyatdan sonrakı 10 ildən 30 ilə qədərki dövrdə) bu cür xəstələr arasında ölüm səviyyəsi müxtəlif səbəblərdən kifayət qədər yüksək olaraq qalır. Qürtle hüceyrələrindən ibarət karsinomalı xəstələr şişin kəsilməsindən sonra ilk 15 il ərzində şiş prosesinin nəticələrindən vəfat edirlər. Sonralar onlarda spesefik ölüm səviyyəsi bir o qədər də yüksək deyildir, lakin, bu qrupun xəstələrinin əməliyyat olunmasından 25 il sonra sağ qalan xəstələrin orta yaş həddi 84 yaş təşkil edir və onların arasında ümumi ölüm səviyyəsi yüksək olur, hərçənd ki, ölümlərin əsas hissəsi əvvəllər müayinə olunan şiş ilə əlaqədar deyildir.

Xəstəliyin gedişinin proqnozu. Ümumilikdə, qalxanabənzər vəzinin follikulyar karsinoması zamanı gedişin proqnozunu ağırlaşdıran risk amilləri bu orqanın papilyar karsinoması zamanı olduğu kimi eyni olur. Onun aşkar olunması anında şişin UM mövcudluğuna aşağıdakı

amillər aiddir: xəstənin ahıl yaşı, şişin böyük ölçüsü, qalxanabənzər vəzinin kapsulasından kənara çıxan şişin böyüməsi [122, 137-143].

Folikulyar karsinoma zamanı xəstənin cinsi (kişilərdə proqnoz mənfidir), şiş hüceyrələrinin differensiasiya dərəcəsi (az differensiasiya olunmuş şişlərdə proqnoz mənfidir olur), şişin qan damarlarına invaziyası dərəcəsi (güclü invasiya zamanı proqnoz mənfidir olur), regional limfa düyünlərinin şiş prosesinə cəlb olunması dərəcəsi (güclü cəlb etmə zamanı proqnoz mənfidir olur), şiş hüceyrələrində aneuploidiyanın mövcudluğu (onun mövcud olması zamanı proqnoz mənfidir olur) və şiş hüceyrələrinin oksifilliyi (oksifil hüceyrələrdən karsinoma zamanı proqnoz mənfidir olur) karsinomanın gedişinin proqnozuna daha az təsir göstərir [122]. Damarlara karsinomanın invasiyasının yoxluğu və onun kapsulanın hüdudlarından kənara minimal olaraq yayılması zamanı karsinomanın əməliyyat yolu ilə kəsilməsindən sonrakı 10 il ərzində folikulyar karsinomadan əziyyət çəkən xəstələr arasında spesefik ölüm səviyyəsinin 0%-ə yaxın olduğunu göstərən tədqiqatlar mövcuddur (şişin nəticələri ilə əlaqədardır) [137].

Qalxanabənzər vəzinin folikulyar karsinoması zamanı gedişin proqnozunun hesablanması sistemi bu tip şişləri olan bütün xəstələri əlverişsiz gedişin yüksək və aşağı risk qruplarına bölməyə icazə verir [122,138]. Mayo klinikasında həyata keçirilən xüsusi statistik tədqiqatlar göstərmişdir ki, əlverişsiz gedişin yüksək riskinə bunlar işarə edir:

- UM mövcudluğu;
- xəstənin yaşı 50-dən böyükdür;
- şişin qan damarlarına kəskin invaziyası

Əgər bu risk amillərindən istənilən ikisi mövcuddursa, o zaman şişin kəsilməsindən sonrakı 5 il ərzində onun yaşama ehtimalı təxminən 47%, 20 il ərzində isə yalnız 8% təşkil edir. Əgər bu risk amillərindən istənilən biri mövcuddursa, o zaman şişin kəsilməsindən sonrakı 5 il

ərzində onun yaşaması ehtimalı təxminən 99%, 20 il ərzində isə 86% qədər təşkil edir.

Qalxanabənzər vəzinin follikulyar karsinoması zamanı əlverişsiz gedişatın risklərinin qiymətləndirilməsi üçün həm follikulyar, həm də papilyar karsinomalar zamanı tətbiq olunan universal sistemlər istifadə olunmuşdur. Göstərilmişdir ki, follikulyar karsinoma zamanı əlverişsiz gediş riski TNM və ya AMES sistemləri üzrə şiş prosesinin mərhələlərinin qiymətləndirilməsi əsasında təyin oluna bilər [138]. Qalxanabənzər vəzinin follikulyar karsinomasının gedişinin proqnozlaşdırılması zamanı əlavə, spesifik risk amilləri də nəzərə alınmalıdır. Şişin bu forması zamanı əlverişsiz gediş riskinin əhəmiyyətli amilləri bunlardır:

- xəstənin yaşı 45-dən böyükdür;
- Şişin Qürtle hüceyrələrindən inkişafına işarə edən histotipi;
- şişin qalxanabənzər vəzi kapsulasından kənara yayılması;
- ilkin şişin ölçüsü 4 sm-dən böyükdür;
- UM mövcudluğu [140].

Şiş hüceyrələrinin differensiasiya dərəcəsinin gedişin proqnozu üçün əhəmiyyəti sübuta yetirilmişdir.

Follikulyar karsinoma zamanı əlverişsiz gedişat riskinin qiymətləndirilməsi üçün AGES şiş prosesinin mərhələlərinin qiymətləndirilməsi sistemi uğurla tətbiq olunmuşdur [141,142]. Göstərilmişdir ki, qalxanabənzər vəzinin follikulyar karsinomaları zamanı xəstəliyin gedişinin proqnozlaşdırılmasının ən dəqiq sistemi MACIS sistemidir (TNM, AGES və AMES ilə müqayisədə) [143]. Beləliklə, mövcud olan məlumatlardan görüldüyü kimi, qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomalarından əziyyət çəkən xəstələrdə istifadə olunan əlverişsiz gedişin qiymətləndirilməsinin bütün sistemləri prinsip etibarilə qalxanabənzər vəzinin follikulyar karsinomalarından əziyyət çəkən xəstələrdə də tətbiq oluna bilər. Proqnozun dəqiqləşdirilməsi üçün follikulyar karsinoma zamanı risk amillərinin şiş hüceyrələrinin aneuploidiyası və

ya şişin qan damarlarına invaziyası kimi bəzi spesefik əlamətlər ilə tamamlanması faydalıdır (xüsusilə də, Qürtle hüceyrələrindən ibarət karsinoma zamanı əhəmiyyətlidir) [122].

Qalxanabənzər vəzinin aşağı differensiasiyalı (adalı, solid və ya trabekular) karsinoması

Qalxanabənzər vəzinin aşağı differensiasiyalı karsinoması “qalxanabənzər vəzinin tamamilə differensial və anaplastik karsinomaları arasında aralıq, morfoloji və bioloji xarakteristikalar ilə follikulyar hüceyrələrdən ibarət olan şiş” kimi təyin olunur [64]. Aşağı differensiasiyalı karsinomaların ən xarakterik morfoloji xüsusiyyəti diffuz əlavələrdən ibarət olan az sayda sitoplazmalı və dairəvi nüvəli kiçik hüceyrələrin onların tərkibində olmasından ibarətdir. Bu hüceyrələr ya dairəvi və ya oval konqlomeratlar, ya da trabekulyar strukturlar şəklində təşkil oluna bilər. Bu əsasən solid şişlər olsa da, lakin bəzən mikrofollikulalar olur və onlardan bəziləri sıxlaşmış kolloiddən ibarət ola bilər. Şişin qalxanabənzər vəzinin kapsulasından kənara yayılması və onun qan damarlarına invaziyası daha tez-tez müşahidə olunur. Aşağı differensiasiyalı karsinomaların əksəriyyətində nekroz sahələri mövcuddur və onlar əksər hallarda aşkar olunma anında 5 sm.-dən artıq ölçüyə malik olur və qalxanabənzər vəzinin palpasiyası zamanı nahamar konturlu törəmələr kimi aşkar edilirlər.

Aşağı differensiasiyalı karsinoması ilk dəfə diaqnostika olunan xəstələrin orta yaşı 55 təşkil edir. Qadınlar kişilərdən fərqli olaraq bu şişlərdən 2 dəfə artıq əziyyət çəkirlər [64]. Aşağı differensiasiyalı karsinomalar aqressiv inkişafı və xəstələr arasında daha tez-tez baş verən ölüm halları ilə fərqlənirlər. UM adi haldır (ağ ciyərlərə, sümüklərə, baş beyinə). Aparılan müşahidələrdən birinin məlumatlarına əsasən qalxanabənzər vəzinin aşağı differensiasiyalı karsinomasından əziyyət çəkən xəstələrin 56%-i ilkin yenitörəmənin kəsilməsindən 8 il sonra vəfat edirlər [120]. ÜST təsnifatına müvafiq olaraq, aşağı differensiasiyalı karsinoma follikulyar karsinomanın bir variantı kimi nəzərdən keçirilsə

də, bəzi mütəxəssislər belə hesab edirlər ki, bu şiş həm follikulyar, həm də papilyar karsinomanın variantı ola bilər. Əvvəllər kiçik hüceyrəli qeyri-differensiasiyalı karsinomanın kompakt forması kimi təsnif olunan qalxanabənzər vəzinin bəzi şişləri çox güman ki, məhz aşağı differensiasiyalı karsinomalardır. Nəhayət, belə bir fərziyyə mövcuddur ki, aqressiv şəkildə inkişaf edən follikulyar və ya papilyar karsinoma zamanı əlverişsiz gedişin aşağı riski olan bir sıra gənc xəstələrdə, əslində follikulyar mənşəli aşağı differensiasiyalı karsinoma müşahidə olunur [64].

Qalxanabənzər vəzinin qeyri-diferensial (anaplastik) karsinoması

Anaplastik karsinomalara bütün qalxanabənzər vəzi xərcəngi hallarının 1-2%-də rast gəlinir. Onlar əksər hallarda 60 yaşından yuxarı şəxslərdə inkişaf edir və qadınlarda 1,3-1,5 dəfə daha çox aşkar edilir [144-146]. Bu, xərcəngin həddən artıq bədxassəli formasıdır. Burada şiş inkapsulyasiya olunmur və sürətlə metastaz edir. Əksər hallarda anaplastik karsinoma qalxanabənzər vəzini əhatə edən orqanlara: dəriyə, əzələlərə, sinirlərə, qan damarlarına, qırtlağa, qida borusuna yayılır. UM qaraciyərdə, ağ ciyərlərdə, sümüklərdə və baş beyində aşkar olunur.

Bu tip yenitörəmələrin şiş toxuması histoloji olaraq ən müxtəlif strukturlar əmələ gətirən atipik hüceyrələrdən ibarətdir. Mitozların həddən artıq böyük sayı xarakterikdir. Anaplastik karsinomaların hüceyrələrinin daha tipik variantları – milşəkilli, nəhəng çoxnüvəli və yastı hüceyrələrdir. Adətən, şişdə polimorf nüvəli hüceyrələrlə infiltrasiya və nekroz zonaları mövcuddur. Əksər hallarda anaplastik karsinoma ilə birlikdə papilyar və ya follikulyar karsinoma da iştirak edir. Bu fakt belə güman etməyə əsas verir ki, məhz bu şişlər anaplastik karsinomadan əvvəl gəlir. Əksər hallarda anaplastik karsinomaların şiş hüceyrələrində p53 genində mutasiya aşkar olunur ki, buna qalxanabənzər vəzinin saxlanılmış differensiasiyalı qalıq hissələrində rast

gəlinmir. Beləliklə, bu mutasiya ilkin yenitörəmənin meydana çıxmasından sonra baş verir və onun sürətli artımının əsas səbəbi ola bilər [78,83].

Qeyri-differensial karsinoma qalxanabənzər vəzidə klinik olaraq iri, sürətlə böyüyən və ağırlı kütlə kimi təzahür edir. Bəzən bu şiş bir neçə illər ərzində vəzidə gizlin şəkildə mövcud olur. Şiş tədricən ətraf toxumalara yayılır və səsin xırıldamasına, nəfəs alma zamanı tənəffüsdə küyə, udqunma funksiyasının pozulmasına səbəb olur. Bu şiş zamanı dəri solğun və toxunan zamanı qaynar olur. Palpasiyada şiş ağırlı, adətən, ətrafdakı toxumalara bitişik, həddən artıq bərk olur (“daş kimi”). Doğrudur, şişin ayrı-ayrı hissələri sıxlığına görə fərqlənə bilər, onun bəzi fraqmentləri yumşaq, hətta yarımdaye kimi də ola bilər. Regional limfa düyünləri əksər hallarda böyümüş və ağırlı olurlar. UM əlamətlərinin iştirakına da rast gəlinir. Adətən, qeyri-differensial karsinoma yodu toplamır və tireoqlöbulini hasil etmir.

Qeyri-differensial (anaplastik) karsinoma zamanı diaqnoz qoyulduqdan dərhal sonra müalicəyə başlamaq lazımdır. Bu, şişin həyat əhəmiyyətli orqanlara yayılması nəticəsində xəstənin ölümünün qarşısını ala bilər. Məsələn, traxeyanın kompressiyası və ya şişin qırtlağa yayılması nəticəsində xəstə boğulmadan ölə bilər. Karsinomaların göstərilən tipində müalicə şişin təcili yarılmasından və sonra şüa və kimyəvi müalicə aparılmasından ibarətdir [145,146].

Qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoması

Medulyar karsinoma qalxanabənzər vəzi xərçənginin 10%-dən az hallarında təsvir olunmuşdur. Bu şiş qalxanabənzər vəzinin parafolikulyar C-hüceyrələrindən inkişaf edir. Bunun nəticəsində şişin inkişaf etməsinin erkən əlamətlərindən biri kimi kalsitoninin hasil olunması və xəstənin qanında onun konsentrasiyasının artması hesab olunur. Ümumilikdə, medulyar karsinoma adətən qalxanabənzər vəzidə sürətlə inkişaf edir və onun daxilində olan limfa düyünlərini zədələyir. Bundan başqa, peri və intrakapsulyar limfa düyünləri də zədələnir. Medulyar

karsinoma zamanı metastazlar qanın axını ilə yayılır və ağ ciyərlərdə, sümüklərdə və qaraciyərdə müşahidə oluna bilər [68].

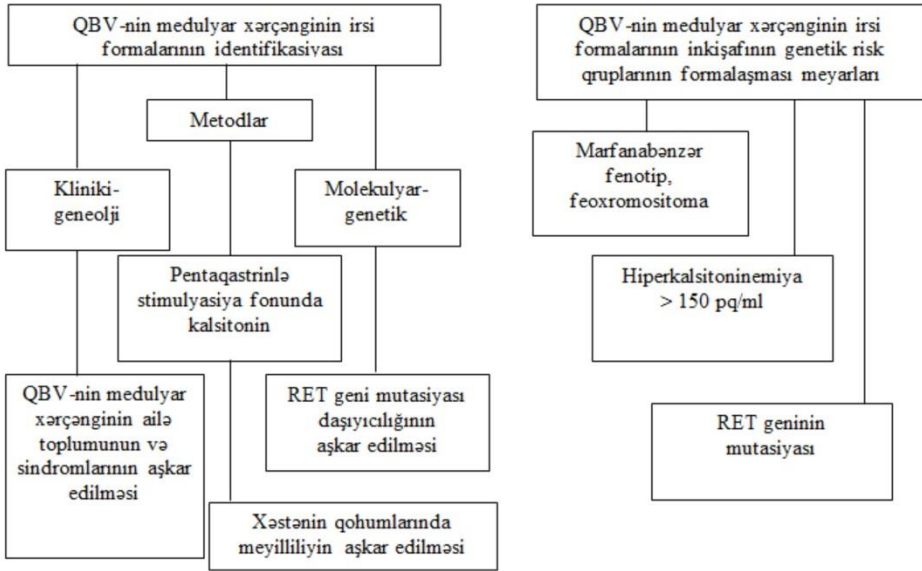
Medulyar karsinomalar adətən əl yoxlandığı zamanı sıx və inkapsulyasiya olunmamış olur. Histoloji şiş müxtəlif strukturlarda təşkil olunmuş müxtəlif morfoloji xarakteristikalı hüceyrələrdən ibarətdir. Hüceyrələr dairəvi, çoxhəddli və milşəkili formada ola bilərlər. Strukturca solid, trabekulyar, endokrin və ya dəmir arxitektonikalı sahələr müşahidə oluna bilər. Əksər hallarda amiolidli stroma mövcuddur və bir qalxanabənzər vəzidə şişin bir neçə ocağı aşkar olunur [63,64]. Medulyar karsinoma bir çox hallarda qan damarlarına yayılır. Metastazların histoloji strukturu ilkin şişdə bunu xatırladır. Şübhəli bilinən bütün hallarda “medulyar karsinoma” diaqnozu immunokimyəvi üsullarla verifikasiya olunmasını tələb edir. Kalsitonin və xərçəng-embriional antigeni xarakterik markerlər kimi çıxış edirlər.

Qalxanabənzər vəzinin toxumalarında sıx düyünün və ya sıx quruluşlu kütlənin əmələ gəlməsi medulyar karsinomanın inkişafının birinci əlamətidir. Bəzən ilkin olaraq regional limfa düyünlərinin böyüməsi aşkar olunur, nadir hallarda isə xəstəliyin ilk klinik təzahürləri artıq inkişaf etmiş UM ilə əlaqədar olur. Əksər hallarda boyunda olan yeni törəmələr ağırlı olur, şiş isə qalxanabənzər vəzinin hər iki payını dərhal zədələyir. Adətən, yenitörəmə paylardan hər birinin yuxarı 2/3 hissəsində yerləşir. Parafolliukulyar hüceyrələrin böyük hissəsi məhz orada lokalizasiya olunmuşdur. Medulyar karsinoma həm qazanılmış (spora-dik), həm də irsi ola bilər. Bu şişin təqribən 20%-i bu cür yenitörəməyə irsi meyliliyi olan ailənin üzvlərində aşkar olunur. Bəzi ailələrdə qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinomalarına meyl irsən keçir, halbuki digərlərində bu şişin inkişafı 2A və ya 2B tipli çoxsaylı endokrin neoplaziya sindromunun təzahürü olur. Medulyar karsinomanın irsi forması adətən ikitərəfli xarakter daşıyır və onun meydana çıxmasından əvvəl C-hüceyrələrin bədxassəlik önü hiperplaziyası baş verir. Bu hiperplaziya zamanı vaxtında yerinə yetirilən total tireoidektomiya medulyar

karsinomaya irsi meyliliyi olan xəstələrin 90%-dən çoxunda şişin inkişafının qarşısını alır [23,24,147-149]. Medulyar karsinomalı xəstələrdə mütləq RET protoonkogenlərinin vəziyyəti qiymətləndirilməlidir. Əgər bu gendəki mutasiyalar cinsi hüceyrələrdə və onların sələflərində mövcuddursa, o zaman xəstə medulyar karsinomanın irsi formasından əziyyət çəkir. Belə olan hallarda, xəstənin yaxın qan qohumları arasında aşkar olunan mutasiyaların yayılmasını qiymətləndirmək lazımdır.

Erkən elmi işlərdə, əsasən, medulyar karsinomanın sporadik formasından əziyyət çəkən xəstələri tədqiq olunmuşdur. Bu cür xəstələrin 80%-də şişin aşkar olunması TNM sistemi üzrə inkişafın I və ya II mərhələsində olmuşdur. Lakin irsi medulyar karsinomanın aşkar olunması hallarının sayının artması ilə (ya da 2A tipli çoxsaylı endokrin neoplaziyalar sindromunun təzahürü şəklində) şişin inkişafının I mərhələsində olan xəstələrin payı artmışdır və onları müalicə etmək mümkün olmuşdur. Buna müvafiq olaraq, medulyar karsinomalı xəstələr arasında ölüm səviyyəsi tədricən azalmışdır. RET-protoonkogenində mutasiyaya görə testin klinik praktikaya tətbiqi bu vəziyyəti xüsusilə yaxşılaşmışdır [147-149]. İndi ümumilikdə qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoması olan xəstələrin sağalma dərəcəsi qalxanabənzər vəzi xərcənginin digər formalarından (papilyar karsinoma istisna olunmaqla) əziyyət çəkən xəstələrdən heç də aşağı deyildir (bəzi məlumatlara görə, hətta yüksəkdir).

Qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoması zamanı xəstəliyin gedişinin proqnozunu ağırlaşdıran amillərə şişin aşkar olunması anında xəstənin ahıl yaşını; kişi cinsinə mənsubluğunu; limfatik düyünlərə metastazların və UM-ın olmasını; şişin böyük ölçüsünü; şişin qalxanabənzər vəzinin kapsulasından kənara yayılmasını; şişin qan damarlarına invaziyasını; şiş toxumalarında kalsitoninin və amiloidin olmasını; ilkin yenitörəmənin götürülməsindən sonra xəstəliyin əlamətlərinin qorunub saxlanmasını; ilkin şişin götürülməsindən sonra qanda kalsitoninin yüksək səviyyəsini aid edirlər (şəkil. 8.1.2).



Şəkil 8.1.2. QBV-nin medulyar xərçənginin irsi formalarının diaqnostikası alqoritmi və risk qruplarının formalaşması.

Şişin aşkar olunması anında xəstənin yaşı və bu zaman yenitörəmənin inkişaf mərhələsi xəstəliyin gedişinin proqnozlaşdırılması üçün daha böyük əhəmiyyətə malikdir. Qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoması olan xəstələrdə xəstəliyin gedişinin proqnozlaşdırılması zamanı həkim yalnız TNM-sistemi üzrə yenitörəmənin inkişaf mərhələsini deyil, xəstənin yaşını da nəzərə almalıdır [68-70]. Qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinomasının həddən artıq inkişaf etməsi zamanı xəstədə Kuşinq sindromunun kliniki şəkli inkişaf edə bilər. Bu, şiş tərəfindən kortikotropinin fəal şəkildə hasil olunması ilə əlaqədardır. Bəzi hallarda və müxtəlif fəallıq ilə medulyar karsinoma hüceyrələri həmçinin prostaqlandinləri, serotoninini, kaninləri, vazofəal bağırsaq peptidini də hasil edə bilərlər. Nəticədə, qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoması həddən artıq inkişaf etmiş xəstələrin 1/3 hissəsində hiperemiya tutmaları və sulu diareya müşahidə oluna bilər [68-70, 147].

Əgər qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoması 2A tipli çoxsaylı endokrin neoplaziyalar sindromunun təzahürlərindən biri kimi çıxış edərsə, o zaman şişin inkişafının sonrakı mərhələlərində paraqalxanabənzər vəzilərin hiperplaziyası ilə əlaqədar olaraq (adenoma ilə deyil) onun hiperparatireoz ilə ağırlaşması mümkündür. Belə olan hallarda, bir qədər sonra, feoxromositomanın da inkişafı mümkündür. Feoxromositomalar adətən hər iki böyrəküstü vəzilərdə inkişaf edir və klinik olaraq təzahür etmirlər. Feoxromositomanın mövcudluğunu metanefrinin sidiklə xaric olunmasının artmasına görə diaqnoz qoymaq olar. Çoxsaylı endokrin neoplaziyalar sindromunun nəticəsində inkişaf etmiş medulyar karsinomalı xəstələrdə bu analiz mütləq qaydada yerinə yetirilməlidir. Əgər xəstədə 2B tipli çoxsaylı endokrin neoplaziyalar sindromu varsa, feoxromositomalar selikli qişaların çoxsaylı nevromaları ilə ağırlaşır (“qabarıqlı dodaqlar simptomu”), xəstənin xarici görünüşü morfanoidli olur, lakin bu cür hallarda hiperparatireoz müşahidə olunmur [147].

Yalnız klinik əlamətlərə istinad edərək qalxanabənzər vəzinin sporadik (qeyri - irsi) medulyar karsinomasını bu orqanın toxumalarındakı düyünlərin digər tiplərindən ayırmaq olduqca çətindir. Əgər xəstənin qohumları arasında arterial hipertenziya və hiperparatireoz ilə ağırlaşmış QBV xərcənginin olması aşkar edilərsə, o zaman 2A tipli çoxsaylı endokrin neoplaziyalar sindromunun mövcud olması ilə bağlı şübhələnmək mümkündür. Lakin, yenitörəmənin cərrahi yolla aradan götürülməsinə qədər şişin tipi dəqiq müəyyən olunmalıdır. Bunun üçün onun toxumalarının aspirasiya biopsiyası və onların histoloji təhlili zəruridir. Təəssüf ki, hətta histoloji təhlil bəzən yanlış nəticələr verir: medulyar karsinoma bəzi hallarda histoloji olaraq Qürtle hüceyrələrindən ibarət karsinomanı çox xatırladır [63,64,147].

Lakin, medulyar karsinomanı fərqləndirmək mümkündür. Belə ki, kalsitoninin iştirakını müəyyən etmək üçün şiş toxumaları bioptatlarının immunokimyəvi boyanmasını həyata keçirirlər. Onun artmış

sayı, praktik olaraq, medulyar karsinomaya birmənalı şəkildə işarə edir. Bundan başqa, qalxanabənzər vəzinin kliniki təzahür etmiş medulyar karsinoması olan bütün xəstələrin qanında kalsitoninin səviyyəsi artmış olur [22]. Pentaqastrinin və ya kalsiumun yeridilməsi zamanı kalsitoninin sekresiyası normada güclənir. Lakin, medulyar karsinomalı və ya xərçəngönü C-hüceyrəli hiperplaziyalı xəstələrdə bu cavab adi haldan daha yüksəkdir. Lakin kalsitoninin hasil olunmasının bu cür stimulyasiyasını yalnız xəstədə medulyar karsinomanın olması ilə bağlı ciddi şübhənin mövcud olması və onun qanında kalsitoninin konsentrasiyasının normal və ya az olması zamanı tətbiq etmək lazımdır.

“Medulyar karsinoma” diaqnozu verifikasiya olunduqdan sonra xəstədə feoxromositomanın və ya hiperparatireozun olub-olmadığını müəyyən etmək lazımdır. Əgər bu cür patologiya yoxdursa, o zaman nəinki bütün qalxanabənzər vəzinin, eləcə də, regional limfa düyünlərinin kəsilməsi ilə total tireoidektomiya əməliyyatını icra edirlər [150,151]. Əgər qalxanabənzər vəzidəki şiş xəstədə çoxsaylı endokrin neoplaziya sindromunun təzahürüdürsə, ilk növbədə, medulyar karsinomadan əvvəl feoxromositomanı kəsirlər. Çoxsaylı endokrin neoplaziya sindromunun irsi formalarının və ya medulyar karsinomanın irsi formalarının aşkar olunması zamanı RET protoonkogenində mutasiyaların aşkar olunması predmeti ilə bağlı xəstənin yaxın qan qohumlarının DNT-ni müayinə etmək lazımdır. Əgər 634 tip RET mutasiyası daşıyıcılığı aşkar olunarsa (onlara daha tez-tez rast gəlinir), o zaman qalxanabənzər vəzinin profilaktik olaraq 5-7 yaşında kəsilməsini tövsiyə etmək lazımdır [23,24,148,149].

İlkin bədxassəli limfoma

Qalxanabənzər vəzinin ilkin limfoması şişin çox nadir tipi sayılır. O, qalxanabənzər vəzinin bədxassəli yenitörəmələri olan xəstələrin yalnız 2%-də aşkar edilir. Limfoma ilə xəstələnmənin maksimal göstəricisi 60-70 yaşına təsadüf edir, qadınlarda bu yenitörəmə kişilərə nəzərən 3 dəfə daha çox inkişaf edir [152]. Qalxanabənzər vəzinin ilkin,

aqressiv şəkildə inkişaf edən limfoması klinik olaraq sürətlə artan, ağrısız, boyunda ətraf toxumalara təsbit olunmuş kənar kütlə şəklində təzahür edir. Əksər hallarda şişlə ətraf orqanların basılması əlamətlərinin olması, anaplastik karsinomanın mövcud olması kimi yanlış nəticəyə gətirib çıxara bilər. Qalxanabənzər vəzinin ilkin limfoması olan xəstələrin təqribən 50%-də regional limfa düyünlərinin limfadenopatiyası müşahidə olunur. UM ilə əlaqədar olan kliniki təzahürlərə nadir hallarda rast gəlinir. Palpasiya zamanı kənar kütlə düyün görsənir. Şiş toxuması ultrasəs ilə müayinədə hipoxogen, sintiqrammalarda isə qalxanabənzər vəzinin qeyri-funksional sahələri kimi görünür. Əksər hallarda ilkin limfomalar əvvəllər autoimmun tireoiditdən əziyyət çəkən xəstələrdə inkişaf edir. Lakin limfoma Haşimoto xəstəliyini zamanı nadir fəsadır.

QBV-nin prosesə cəlb olunması ilə baş vermiş ilkin limfomanı generalizasiya olunmuş limfomadan fərqləndirmək lazımdır. Aspirasiya biopsiya vasitəsilə limfomanı xərçəng yenitörəmələrindən asanlıqla fərqləndirmək mümkündür. Lakin qalxanabənzər vəzinin ilkin limfoması və autoimmun tireoiditin patositoloji təzahürləri bəzən o qədər oxşar olur ki, bu iki patologiyayı histoloji baxımdan fərqləndirmək həddən artıq çətin olur. Dəqiq diaqnostika üçün iri nümunələrin olması zəruridir ki, bu da yalnız cərrahi müdaxilə zamanı mümkündür. Leykositlərin ümumi antigeninin böyük miqdarda aşkar olunması limfositar proliferasiyanın immunohistokimyəvi təsdiq edilməsidir. Monoklonal mənşəli yüngül zəncirli immunoqlobulinlərin əhəmiyyətli miqdarda aşkar olunması yenitörəmənin bədxassəliyinə birbaşa işarədir.

Qəbul edilmişdir ki, tiroid toxumasındakı ilkin limfomalar öz mahiyyətinə görə selikli qişanın limfoid toxumasından alınmış limfomalardır (yəni, MALT - limfomalar) [152]. Bu cür kiçik hüceyrəli limfomalar yüksək olmayan bədxassəlik dərəcəsi ilə xarakterizə olunur, nisbətən asta böyüməsi ilə fərqlənir, lakin limfoid toxumanın selikli qişaları ilə əlaqədar olan digər yayılma zonalarında tez-tez residiv verir

(məsələn, mədə-bağırsaq sistemi və tənəffüs yollarının selikli qişalarında, timusda və ya tüpürcək vəzilərində).

Lakin xəstələrdə kliniki təzahür edən limfomaların əhəmiyyətli hissəsində iri hüceyrəli limfomaları aşkar edirlər. Onlar daha aqressiv şəkildə baş verir [153]. Əsasən bunlar B-hüceyrə mənşəli limfomalar olduğundan, onların hüceyrələri adətən B-hüceyrələrin immunoloji markerlərinə malik olur. Əksər hallarda, kiçik hüceyrəli limfomalarda iri hüceyrəli yenitörəmələrdə olmayan BCL2 antigeni mövcuddur.

Şişin inkişafı mərhələlərinin düzgün təyin olunması onun müalicəsi strategiyalarının işlənilib hazırlanması zamanı həddən artıq böyük əhəmiyyət kəsb etsə də, qalxanabənzər vəzinin ilkin limfomasının mövcud olması zamanı bu hər zaman mümkün olmur: bu şişdən əziyyət çəkən xəstələr bir qayda olaraq, yaşlı insanlardır, onların sağlamlığının ümumi vəziyyəti pisdır və xəstəliyin əlamətlərinin aradan qaldırılması üçün onlara təcili terapevtik müdaxilə tələb olunur. Lakin əgər bu mümkündürsə, o zaman xəstənin ətraflı həkim müayinəsi aparılmalı, əsas hüceyrələrin sayının təyin olunması ilə qanın tam hematoloji təhlili, zərdabda $\beta 2$ -mikroqlobulinin konsentrasiyası və laktadehidrogenazanın fəallığı təyin olunmalı, qaraciyərin funksiyasının vəziyyəti yoxlanmalı, beyin iliyinin nümunələri tədqiq olunmalı, boynun, döş qəfəsinin, qarnın və çanağın kompüter-tomografiya tədqiqatı həyata keçirilməli, şişlərin lokalizasiyası zonalarından bioptatlar alınmalıdır. Qalxanabənzər vəzinin limfomaları zamanı şiş prosesinə udlağın limfa halqası və mədə-bağırsaq sisteminin selikli qişasının limfa toxuması da tez-tez cəlb olunurlar. Buna görə də, mədə-bağırsaq sisteminin yuxarı şöbələrinin rentgenoskopiyası və ya endoskopiyasının aparılması zəruridir.

Limfomanın disseminasiyalı forması zamanı şiş əleyhinə sistemli kimyəvi müalicə təyin olunur. Əgər limfomaların yayılması zonası boyunla məhdudlaşarsa, o zaman müalicənin aparılması üçün onların yerləşdiyi yerdən toxumaların bioptatlarının götürülməsi zəruridir

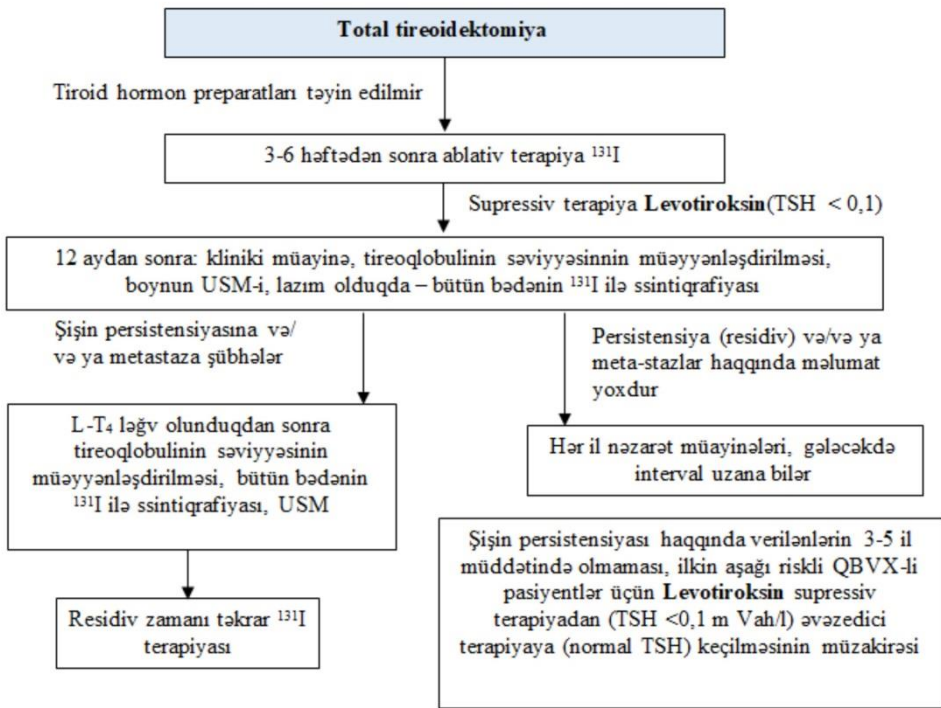
[152]. İkkin limfomanın iri hüceyrə formalarının aşkar olunması zamanı antratsiklinlər ilə şiş əleyhinə sistemli kimyəvi müalicəni və şişin rentgen şüalanması ilə xaricdən lokal qaydada şüalanmasını təyin edirlər. Əgər bu tədbirlər zəruri müddət ərzində həyata keçirilirsə, o zaman xəstələrin sağalması 100%-ə qədərdir. Bütün bunlarla yanaşı kiçik hüceyrəli ilkin limfomalar zamanı (MALT - limfomalar) adətən kimyəvi müalicə tələb olunmur və effekt yalnız şişə şüa təsiri hesabına əldə edilir. Buna görə də, müalicə üçün yenitörəmənin həddləri və lokalizasiyasının, həmçinin şişin inkişaf mərhələsinin dəqiq təyin olunması tələb edilir.

Qalxanabənzər vəzi karsinomalarının cərrahi müalicəsi

Zəruri müdaxilə dərəcəsi şişin histoloji tipi, onun ölçüsü, limfa düyünlərinə metastazların və UM-ın mövcudluğu, xəstənin yaş həddi və əlverişsiz gediş risk qrupuna aidiyyəti ilə təyin olunur. Təbii ki, cərrah qalxanabənzər vəzidə əməliyyat təcrübəsinə malik olmalıdır. Cərrahi müdaxilənin əsas məqsədi boyun nahiyəsində bədxassəli toxumaların bütün ocaqlarının maksimal tam kəsilməsindən ibarət olmalıdır. Cərrah şişin qalxanabənzər vəzidə yayılması dərəcəsini dəqiq qiymətləndirməli və metastazlarla zədələnmiş limfa düyünlərini aşkar etməlidir.

Papilyar və ya follikulyar karsinomalar zamanı tiroidektomiyanın zəruri həcmi ilə bağlı davam edən müzakirələrə baxmayaraq, cərrahların əksəriyyəti tiroid toxumanın cəmi 2-3 qramını saxlayaraq geniş subtotal tiroidektomiyaya üstünlük verirlər [17,60-62,79]. Bu cür əməliyyat tiroidektomiyanın daha qoruyucu variantları ilə müqayisədə, xüsusilə də, əksər hallarda çoxocaqlı və bilateral olan papilyar karsinomalar zamanı, şişin residivlərin daha az baş verməsini saxlayır. Tiroid toxumanın, praktik olaraq, tam kəsilməsi əməliyyatdan sonra qalxanabənzər vəzinin qalan toxumasının ¹³¹I ilə zədələnməsini asanlaşdırır (şəkil. 8.1.3).

Əlverişsiz nəticənin aşağı olduğu risk qrupu xəstələri üçün (papilyar karsinoma zamanı qalxanabənzər vəzinin daxilində bir şiş ocağı; ölçüsü 2 sm-dən az olan yenitörəmə və follikulyar karsinoma zamanı yalnız kapsulyar invaziya) cərrahi müdaxilənin ən münasib üsulu – vəzinin şiş ilə zədələnmiş payının kəsilməsindən ibarətdir [81, 82, 122]. Lakin, əgər xoşxassəli yenitörəmənin inkişafı ilə əlaqədar xəstənin qalxanabənzər vəzinin birtərəfli lobektomiyası həyata keçirilmişdirsə, və daha sonra kəsilmiş şişin qan damarlarına yayılmış follikulyar karsinoma olduğu aşkar olunarsa, o zaman təkrar cərrahi müdaxilə total tireoidektomiya göstərişi olur. Bu əməliyyat residiv riskini azaldır və gələcəkdə xəstənin müşahidə olunmasını yüngülləşdirir.



Şəkil. 8.1.3. Qalxanabənzər vəzinin yüksək fərqləndirilmiş xərçəngi olan xəstələrin müşahidəsi və müalicəsinin algoritmi

Regional limfa düyünlərinin cərrahi yolla götürülməsi qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomasının kəsilməsi zamanı ən adi üsuldür. Adətən, mərkəzi limfa düyünlərini (paratraxeal və traxeal-qida borusu) kəsirlər, lakin bəzən ipsilateral körpücüküstü düyünlərini və boyunduruq-karotid zəncirinin aşağı 1/3 hissəsinin düyünlərini kəsilməsi də tələb oluna bilər. Boyunduruq-karotid zəncirinin aşağı 1/3 hissəsinin düyünlərini kəsilməsi üçün (əgər onlarda palpasiya olunan metastazlar aşkar olunursa və ya onların şiş prosesinə cəlb olunmasının histoloji sübutları mövcuddursa) modifikasiya olunmuş ipsilateral boyun yanaşması rahatdır. Limfa düyünlərini tam kəsilməsi onların didilməsindən daha rahatdır. Düyünlərin kəsilməsinin tətbiqi şişin residivlənməsi hallarının sayına, eləcə də, əməliyyatdan sonra xəstələrin yaşamasına təsir göstərməyə də, bəzi məlumatlar sübut edir ki [71, 136, 154], papilyar karsinomanın mövcudluğu zamanı onun yerinə yetirilməsi zəruridir.

Şişin kəsilməsi anında limfa düyünlərinə metastazlar papilyar karsinomalı xəstələrin 2/3 hissəsində mövcuddur və bu xəstələrin 80% - də mərkəzi limfa düyünləri zədələnmişdir və palpasiyanın ilə paratreaxeal şırımında və ya iri qan damarlarının arxasında yerləşən bəzi limfa düyünlərində metastazların aşkar olunması praktik olaraq qeyri-mümkündür. Papilyar karsinomalı xəstələrin müalicə olunması zamanı şişin kəsilməsinə qədər limfa düyünlərini şiş prosesinə cəlb olunması dərəcəsinin təyin olunması çox vacibdir. Bu TNM sistemi üzrə yenitörəmənin inkişafı mərhələsinin təyin olunması üçün zəruridir. Şişin inkişafının TNM mərhələsi cərrahi müdaxilədən sonra yodun radioaktiv izotopları ilə qalxanabənzər vəzinin qalan toxumalarına əlavə təsir zərurətini təyin edir. Limfa düyünlərini şiş prosesinə cəlb olunması dərəcəsini bilərək, əməliyyatdan sonrakı dövrdə xəstənin boyun nahiyəsində normadan bütün yayınma hallarını dərhal düzgün interpretasiya etmək mümkündür. Follikulyar karsinoma zamanı limfa düyünlərində metastazlar nadir hallarda aşkar olunur, lakin bu tipli karsinoma zamanı

əgər şiş bu yaxınlarda aşkar olunmuşdursa və ya limfa düyünlərində palpasiya edilən anomaliyalar mövcuddursa, o zaman onların kəsilməsi tövsiyə olunur.

Adətən, medulyar karsinoma boyun-karotid bütün limfa düyünlərinin və mərkəzi limfa düyünlərinin kəsilməsi ilə tamamlanan total tiroidektomiyanın keçirilməsini tələb edir. Əgər medulyar karsinoma zamanı lateral limfa düyünlərinin zədələnməsi aşkar olunursa, o zaman onların kəsilməsi zamanı modifikasiya olunmuş ikitərəfli boyun yanaşması daha rahatdır. Bu limfa düyünlərini metastaz əlamətləri olmadan da adi qaydada kəsmək mümkündür [148-151].

Anaplastik karsinoma zamanı limfa düyünlərinin kəsilməsi ilə total və ya subtotal tiroidektomiya tələb olunur. Lakin, bu qədər geniş və mürəkkəb cərrahi müdaxilə hər zaman mümkün olmur. Belə hallarda, adətən, yalnız palliativ əməliyyat icra edilir. Sonralar, əgər şiş əleyhinə sistemli kimyəvi müalicə və şüa təsiri şişin geriləməsinə gətirirsə, o zaman radikal tiroidektomiyanın aparılması da mümkündür.

Endokrinoloq cərrahi müdaxilənin bu və ya digər növünü tövsiyə edərkən, onun üstünlüklərini və əməliyyat risklərini xəstə ilə müzakirə etməlidir. Məsələn, qalxanabənzər vəzinin paylarından birinin kəsilməsi (birtərəfli lobektomiya) praktiki olaraq davamlı hipokalsiemiyanın inkişafına heç bir zaman səbəb olmur, lakin əməliyyat olunan xəstələrin 3%-də səs tellərinin müvəqqəti iflicinə gətirir. Subtotal tiroidektomiya 7-10% hallarda müvəqqəti hipokalsiemiya, 0,5-1% hallarda isə tiroidektomiya daha davamlı xarakterə malik olur. Bundan başqa, subtotal tiroidektomiyadan sonra əməliyyat olunan xəstələrin təxminən 1%-də səs tellərinin müvəqqəti iflici şəklində fəsadlar müşahidə olunur. Bu fəsad xüsusi üsullar ilə daha uğurla müalicə olunur [155]. Cərrahi müdaxilə zamanı vəzi hüduqlarını dəqiq təyin edərək qalxanabənzər vəzinin payının təsadüfən kəsilməsi riskini və hipoparatiroidizmin qarşısını almaq mümkündür. Bunu, toxumaları göy metilənlə boyamaqla etmək olur. Əgər qalxanabənzər vəzinin qorunub saxlanması imkanı şübhə

doğurursa, o zaman əməliyyat zonasının ilkin müayinəsi zamanı onun toxumalarının bir hissəsini başqa yerə əkmək lazımdır. Bu zaman tireoidektomiyanı icra edən cərrahın təcrübəsi böyük əhəmiyyət kəsb edir.

Uşaqlıqda ionlaşdırıcı şüalanmaya məruz qalma yetkin yaşda xoş və bədxassəli yenitörəmələrin inkişafı riskini əhəmiyyətli dərəcədə artırır [156]. Şüalanmanın təsiri nə qədər erkən yaşda baş verərsə onun dozası nə qədər çoxdursa, onkogeneza riski də bir o qədər yüksək olur [156,157]. Əməliyyat zamanı bu xəstənin əvvəlki müalicə tədbirlərinin protokolu əldə olmalıdır. Əgər yeni törəmə xoşxassəlidir, lakin ikitərəfli xarakterə malikdirsə, o zaman subtotal tiroidektomiyanın yerinə yetirilməsi tövsiyə olunur. Əgər yalnız bir pay zədələnmişdirsə (buna daha tez-tez rast gəlinir və o, birbaşa cərrah tərəfindən verifikasiya olunur), o zaman yalnız cərrah birtərəfli lobektomiya və ya subtotal tiroidektomiya arasında seçim etməlidir.

Bu cür xəstələrdə şişin cərrahi yolu ilə kəsilməsindən sonra ekzogen tiroid hormonlar vasitəsilə TSH-ın hasil olunmasının yatırılması yenitörəmənin residivinin inkişafı riskini 35%-dən 8%-ə endirir. TSH-ın hasil olunmasının yatırılmasından sonra bədxassəli şişlərin residiv riski praktiki olaraq dəyişilmir [156].

Xəstələrə cərrahi yolla müalicəni tövsiyə edərək xəstəliyin residiv riskini və əməliyyatı keçirən cərrahın təcrübəsini nəzərə almaq lazımdır. Əgər qalxanabənzər vəzinin düyünləri olan xəstənin anamnezində ionlaşdırıcı şüalanma halları mövcuddursa, o zaman cərrahi müdaxilənin icra olunmasından əvvəl TSH-ın hasil olunmasının yatırılması üçün natrium levotiroksin ilə müalicə kursunun təyin olunması effektiv olacaqdır. Bu xəstələrin vəzi toxumalarında əməliyyatdan sonra tez-tez yeni düyünlər inkişaf edir və ona görə də, onların vəziyyətinə daim müşahidə olunması tələb edilir.

TSH-ın hasil olunmasının uzun müddət yatırılması, xüsusilə də qadınlarda, kəskin osteoporozun inkişafına səbəb olan fəsadlar ilə müşayiət olunur. Vəzi toxumalarında xoşxassəli yeni törəmələrin residiv

vinin yüksək riski olan xəstələrdə bu tədbir öz effektivliyini sübut etmişdir və tövsiyə oluna bilər [156].

Xəstələrin əməliyyatdan sonra aparılması

Qalxanabənzər vəzi xərcəngi olan xəstələrin əməliyyatdan sonra aparılması qaydaları hələ işlənib hazırlanmadığı və hər bir xəstənin tələbatı fərdi olduğu üçün, şişin kəsilməsindən sonra bu cür xəstələrə qulluğun dəqiq alqoritmi mövcud deyildir [158]. Xəstəyə qulluq cərrahi müdaxilənin həcmindən, kəsilmiş şişin histoloji tipindən və differensiasiya dərəcəsiindən, onun ölçüsündən, xəstənin yaşından və aid olduğu əlverişsiz gedişin risk qrupundan asılı olacaqdır.

¹³¹I vasitəsilə müalicə

¹³¹I – kifayət qədər güclü ionlaşdırıcı şüalanma mənbəyini bilavasitə tiroid toxumaya məqsədyönlü şəkildə çatdırmağa imkan verən izotopdur. Onun digər toxumalarda toplanması minimaldır və onlar praktiki olaraq zədələnmirlər. Qalxanabənzər vəzi toxumalarının aldığı şüalanma dozası onlarda ¹³¹I-in konsentrasiyasından, izotopun vəzi-də ümumi toplanması ilə onun funksional fəal hissədə toplanması arasındakı qarşılıqlı nisbətdən, eləcə də, toxumalarda ¹³¹I-in parçalanması dövründən asılıdır. Tireoid toxuma əhəmiyyətli miqdarda ¹³¹I-i onun TSH-la stimulyasiyasından sonra toplayır. Lakin hətta maksimal stimulyasiya fonunda belə şiş toxuması izotopu zəif şəkildə toplayır və yeni törəmələrin təqribən 1/3 hissəsində ¹³¹I ümumiyyətlə qeyd olunan miqdarda toplanmır [105,159].

Qalxanabənzər vəzinin yeni törəməsinin kəsilməsindən sonra ¹³¹I ilə müalicəni üç səbəbdən həyata keçirirlər. İzotop yerdə qalan normal tireoid toxumanın dağılmasına səbəb olur (ablyasiya). Nəticədə, ¹³¹I istifadə olunması ilə ümumi sintiqrafiya ilə metastazların aşkar olunmasının həssaslığı və yerdə qalan şiş hüceyrələrinin və ya qanda tireoglobulinin konsentrasiyasının ölçülməsi ilə metastazların mövcudluğunun təyin olunmasının spesifikliyi artır [160]. ¹³¹I müalicəsi gizli və ya məlum mikrokarsinomaların dağılmasına səbəb olaraq sonrakı

residivin ehtimalını azaldır. ^{131}I müalicəsindən sonra gizli şiş ocaqlarını müəyyən etməyə imkan verən bütün bədənin skan olunması mümkün olur.

Yadda saxlamaq lazımdır ki, əməliyyatdan sonrakı ^{131}I müalicəsi seçimli şəkildə tətbiq olunur və qalxanabənzər vəzisinin follikulyar mənşəli bədxassəli yenitörəmələri kəsilən xəstələrin bəzilərində bu müalicə lazımi effekti verir [17,80,158]. Məsələn, aşağı risk qrupunun xəstələrində şişin cərrahi yolla kəsilməsindən sonra xəstəliyin gedişinin uzunmüddətli proqnozu o qədər müsbət olur ki, əlavə ^{131}I müalicəsinə ehtiyac qalmır. Lakin, əgər xəstələr əlverişsiz gedişatlı yüksək risk qrupuna aiddirlərsə (məsələn, şişin residivlənmə ehtimalı yüksəkdirsə) (cədvəl 8.1.3), o zaman əməliyyatdan sonra mütləq qaydada ^{131}I müalicəsi yerinə yetirməlidir, çünki bu cür müalicə xəstəliyin residivlənməsi və ölümün tezliyini əhəmiyyətli dərəcədə mümkün qədər azaldır.

Əməliyyatdan sonra ^{131}I müalicəsinə həqiqi ehtiyacı olan xəstələrin digər qrupu uşaqlardır. Uşaqlarda tez-tez şiş prosesinə xeyli miqdarda limfa düyünləri cəlb olunur və əksər hallarda ağciyərlərə metastazlar da müşahidə olunur və onları adi rentgenoskopiyanın və hətta döş qəfəsinin KT-si ilə də aşkar etmək çox çətin olur [67,110]. Qalxanabənzər vəzinin karsinoması olan xəstələrdə əməliyyatdan sonra ^{131}I müalicəsinin icra olunmasının zəruriyi ilə bağlı birbaşa sübutlar mövcud deyildir. Lakin, əgər şiş götürülməsi tam deyilsə və ya metastazların tam kəsilməsilə bağlı şübhələr mövcuddursa, o zaman bu cür müalicəni bəzən tətbiq edirlər.

Şişin kəsilməsindən sonrakı 4-6 həftə ərzində natrium levotiroksin ilə əvəzedici müalicə aparılmır. Bunun əvəzində 3-4 həftə ərzində lio-tironin tətbiq olunur. Lakin bu hormonu da nəzarət ^{131}I sintiqrafiya-sından 2 həftə əvvəl ləğv edirlər. Onun keçirilməsi anında xəstənin qanında TSH-ın konsentrasiyası 25 -30 mBV/l-dən artıq olmalıdır. Bu zaman TQ-ın səviyyəsini təyin etmək lazımdır və əgər o aşağı olarsa, o zaman şişin residivinin inkişafı riski də aşağıdır [161]. Əgər xəstəyə qarşı

subtotal rezeksiya əməliyyatı tətbiq olunmamışdırsa, o zaman tireoid toxuma ilə yodun zəbt olunması ^{131}I və ya ^{123}I ilə tədqiq oluna bilər.

Cədvəl 8.1.3

Qalxanabənzər vəzinin karsinoması (papilyar, follikulyar və ya Qürtle hüceyrələrindən ibarət) ilə əlaqədar subtotal tireoidektomiyadan sonra xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı ^{131}I -müalicəsinə göstərişlər

Göstərişlərin yoxluğu
Növbəti şərtlərə riayət olunması zamanı xəstəliyin əlverişsiz gedişinin aşağı risk qrupunun yaşlı xəstələri; şiş tamamilə kəsilməmişdir; şişin histoloji tipi əlverişlidir və onun yüksək bədxassəliyinə işarə etmir; xəstədə şiş prosesinin inkişafının başlanğıc mərhələsi müşahidə olunur (məsələn, papilyar karsinomadan əziyyət çəkən xəstələrdə MACİS göstəricisi 6-dan az, şişin ölçüsü 1 sm – dən az olur, limfatik düyünlər cəlb olunmur; UM yoxluq təşkil edir).
Şişin kəsilməsindən sonra ^{131}I-müalicəsinin aparılmasına göstərişlər
<p>Şərtsiz göstərişlər:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Şişin aşkar olunması anında UM mövcudluğu • Şişin tam kəsilməsinə nail olmaq mümkün olmamışdır • Şiş tamamilə kəsilməmişdir, lakin yüksək təkrarlanma ehtimalı mövcuddur (məsələn, TNM sistemi üzrə inkişafın II və III mərhələləri ilə 6 artıq MACİS ilə papilyar karsinoma və ya follikulyar karsinoma (Qürtle hüceyrələrindən karsinoma) mövcud olmuşdur) <p>^{131}I müalicəsinin aparılması arzuolunandır:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Şişin tam kəsilməməsi mümkündür (limfa düyünlərini kəsmədən qismən tireoidektomiya həyata keçirilmişdir) • 16 yaşından aşağı uşaqlarda papilyar və ya follikulyar karsinoma • Papilyar karsinoma: uzun hüceyrə forması, sütunvarı hüceyrələrdən ibarət karsinoma, eləcə də, diffuz – sklerotik tip • Follikulyar karsinoma: hüceyrələrin fəal invaziyası və ya zəif differensiasiyası ilə formalar • Limfa düyünlərində iri metastazlar

İzotopun daxil edilən dozası tiroid toxumanın yaxşı aşkar olunmasını təmin etməli, lakin sonralar radioaktiv yodun müalicəvi dozasının onda toplanmasına mane olmamalıdır. Tireoid toxumanın həcmi adətən

az olduğu üçün, yüksək xüsusi fəallığa olan radioaktiv yod preparatının az miqdarda istifadə olunması zamanı bu tələblərə riayət edirlər [162, 163]. Əgər qalxanabənzər vəzinin qalığı ilə radioaktiv yodun zəbt olunması həddən artıq yüksəkdirsə (fəallığın $> 10\%$) və əgər vəzidə şiş toxumasının qalması riski yüksəkdirsə, o zaman təkrar cərrahi müdaxilə tələb olunur. Qalan hallarda (24 saat ərzində vəzinin qalığı ilə tətbiq olunan izotopun fəallığının 10% -dən az zəbt olunması zamanı) ^{131}I müalicəsini tətbiq etmək mümkündür. Müalicə məqsədləri ilə ^{131}I -in tətbiq olunmasından sonrakı 3-7 gün ərzində xəstənin bütün bədəninin skan olunması tövsiyyə olunur. Bu üsul qalxanabənzər vəzinin qalığı ilə ^{131}I -in minimal zəbt olunduğu xəstələrdə (24 saat ərzində tətbiq olunan yod izotopunun 1% -dən azı) xüsusilə effektivdir. Qeyd olunan tədbirlərin başa çatdıqdan sonra TSH-ın sintez olunmasını yatırdan natrium levotiroksinlə əvəzedici müalicəyə başlayırlar. Tireoidli toxumanın kifayət qədər ablyasiyası (radioaktiv yodun qalxanabənzər vəzi tərəfindən əhatə olunmasının yoxluğu ilə verifikasiya olunur) xəstənin bədəninin əlavə müayinəsində aşkar olunur və bu da şişin kəsilməsindən sonrakı 6 – 12 ay ərzində baş verir. Təkrar sintiqrafiya zamanı 2-5 mKi (74-185 MBk) ^{131}I yeridirlər. Son zamanlar ^{131}I köməyi ilə təkrar sintiqrafiyanı çox nadir hallarda yerinə yetirirlər: o, boynun USM və ya ekzogen TSH-ın yüksək dozasının tətbiq olunmasından sonra xəstənin qanında tiroqlobulinin konsentrasiyasının qiymətləndirilməsi kimi tireoid toxumanın kifayət qədər ablyasiyasının qiymətləndirilməsinin bu cür üsulları ilə müqayisədə əlavə məlumat təqdim etmir [164]. Boynun USM-nin normal nəticələri və tireositlərin stimulyasiyasından sonra xəstənin qanında müəyyən miqdarda tiroqlobulinin yoxluğu zamanı yerdə qalan tireoid toxumanın kifayət qədər ablyasiyasını əldə olunmuş hesab edirlər [17, 165]. Subtotal tireoidektomiyanın keçirildiyi qalxanabənzər vəzinin bədxassəli yenitörəmələri olan xəstələrdə qalxanabənzər vəzinin qalan toxumasının tam ablyasiyası 80% hallarda 30-100 mKi (1100 – 3700 MBk) ^{131}I tətbiq olunması hesabına əldə

olunur [166,167]. Əgər cərrahi müdaxilə bir o qədər də radikal olmazsa, o zaman 30 mKi izotopun tətbiq olunması zamanı tam ablyasiyalara xəstələrin 2/3 hissəsində nail olunur. Beləliklə, əgər şişin kəsilməsinən sonra xəstədə ^{131}I -müalicəsinin aparılması nəzərdə tutulursa, o zaman subtotal tireoidektomiya təyin olunmalıdır. Əlverişsiz gedişinin yüksək riski olan xəstələrdə ^{131}I müalicəsi minimum 100 mKi ^{131}I -in tətbiq olunması ilə həyata keçirirlər. Bu onunla bağlıdır ki, bu cür xəstələrdə nəinki yerdə qalan normal tireoid toxumanı tamamilə dağıtmaq, eləcə də, kəsilməyən şiş ocaqlarını aradan qaldırmaq tələb olunur. ^{131}I müalicənin aparılması üçün əlverişsiz gedişli aşağı risk qrupunun xəstələrində adətən 30 mKi izotopun tətbiq olunması kifayət edir. Qalxanabənzər vəzinin bilavasitə toxumaları tərəfindən udulan və tam ablyasiya üçün zəruri olan ionlaşdırıcı şüalanmanın dozası təxminən 300 Qr (30 000 rad) təşkil edir. Tireositlər tərəfindən toplanan ^{131}I -in sayı güclü şəkildə fərqlənərsə, o zaman ^{131}I müalicəsi zamanı qalxanabənzər vəzinin qalıqı tərəfindən alınan dozanın dəqiqləşdirilməsi üçün xüsusi dozimetrik ölçümlərin həyata keçirilməsi arzuolunandır. Bu yaxınlarda alınan məlumatlardan görüldüyü kimi insanın rekombinantlı TSH-nin ^{131}I terapiyaya qədər 2 gün ərzində xəstənin əzələ daxilində tətbiqi (0,9 mq / sutka) yerdə qalan tireoidli toxumanın ^{131}I ilə zəbt olunmasını əhəmiyyətli şəkildə gücləndirir. Avropa ölkələrində bu cür üsulu əlverişsiz gedişin aşağı risk qrupuna aid olan xəstələrdə ^{131}I müalicənin tətbiqi zamanı adi qaydada istifadə edirlər [168]. Qalxanabənzər vəzinin limfomasının və ya medulyar və ya anaplastik karsinoması ilə bağlı əməliyyat olunan xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı ^{131}I müalicəni bir qayda olaraq həyata keçirmirlər.

Şüa müalicəsi

^{131}I toplanmayan şişi və şiş toxumasının radikal olaraq kəsilməsinin mümkün olmadığı qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinoması olan yaşlı xəstələr üçün ionlaşdırıcı şüalanma ilə boynun və divar aralığının xaricdən şüalanması tövsiyə olunmuşdur. Xüsusi retrospektiv

tədqiqatlardan göründüyü kimi, xəstələrin bu kifayət qədər məhdud qrupunda şüa terapiyası şişin residivinin inkişafı riskini əhəmiyyətli şəkildə azaldır [169]. Divar aralığının yuxarı hissəsini və lateral limfa düyünlərinə bitişən qalxanabənzər vəzinə şüalanmaya məruz qoyurlar. Şişin kəsilməsindən sonra şüa terapiyasının adi reqlamenti 5 həftə ərzində şüalanmanın 25 seansının yerinə yetirilməsindən ibarətdir; ionlaşdırıcı şüalanmanın ümumi dozası bu zaman təqribən 50 Qr (5000 rad) təşkil edir. Aşkar qalmış şiş ocaqlarının mövcud olması zamanı onlardan hər biri 5-10 Qr almalıdır.

Medulyar karsinoma səbəbi ilə əməliyyat olunan xəstələrdə şişin natamam kəsilməsi, eləcə də, UM-ın olmaması və cərrahi yolla müdaxilənin radikal xarakteri zamanı xəstənin qanında kalsitoninin yüksək səviyyəsi qorunub saxlanılır və bu reqlamentə müvafiq olaraq əməliyyatdan sonra şüa terapiyasını həyata keçirirlər. Şüa terapiyasından sonra bu xəstələrdə residivlənmə riski 2-4 dəfə azalır [68, 147].

Qalxanabənzər vəzinin anaplastik karsinoması olan xəstələrdə şiş lokalizasiya olunduqda və götürülməsi mümkün olan hallarda əməliyyatdan sonra şiş əleyhinə kimyəvi müalicə ilə kombinasiya olunan şüa terapiyası tövsiyə olunmuşdur. Bu cür kombinasiya uzaq müddətlərdə xəstələrin yaşaması ehtimalını 20%-ə qədər artırmağa imkan verir [145, 146].

Natrium levotiroksinlə müalicə

Bir çox hallarda qalxanabənzər vəzi şişlərinin böyüməsi TSH ilə stimullaşdırılır. Buna müvafiq olaraq ekzogen tireoid hormonlarının tətbiqi ilə bu hormonun hasil olunmasının inhibasiya olunması şişlərin residivi tezliyinin azalmasına və ilkin yenitörəmənin cərrahi yolla kəsilməsindən sonra xəstələrin yaşayış səviyyəsinin artmasına gətirib çıxara bilər [170]. Beləliklə, radikal cərrahi müdaxilədən və aparılan əlavə müalicədən asılı olmayaraq qalxanabənzər vəzinin follikulyar mənşəli bədxassəli yenitörəmələri səbəbindən əməliyyat olunan bütün xəstələrə natrium levotiroksinlə (Levotiroksin) müalicə mütləq qaydada

təyin edilir. Yaşlı xəstələrdə bu preparatın ilkin dozası adətən bədən kütləsinə görə 2 mkq/kq təşkil edir. Uşaqlarda hormonun dozası bir qədər yüksək, yaşlı insanlarda isə aşağı olur. Natrium levotiroksin ilə aparılan müalicənin adekvatlığını preparatın qəbul olunmasından sonrakı 3 ay ərzində xəstənin qanında TSH-ın səviyyəsinə görə qiymətləndirilir. Bu zaman zərdabda TSH-ın konsentrasiyası 0,1 mBV/l-dən yüksək olmamalıdır. Bundan başqa, bəzi ixtisaslaşmış mərkəzlərdə xəstənin zərdabında sərbəst T_4 -ün konsentrasiyasını qiymətləndirilir və bu göstərici norma daxilində olmalıdır.

Qalxanabənzər vəzinin anaplastik, medulyar karsinomaları və ya limfomaları səbəbi ilə əməliyyat olunan xəstələrdə natrium levotiroksinin dozasını elə seçirlər ki, onların qanında TSH-ın konsentrasiyası norma daxilində olsun.

Müşahidə

Qalxanabənzər vəzinin papilyar və ya follikulyar karsinomalarının aşkar olunması ilə əlaqədar olaraq əməliyyat olunan bütün xəstələr ilkin yenitörəmənin kəsilməsindən sonra mütəmadi olaraq həkim müayinəsindən keçməlidirlər. Şişin kəsilməsindən sonra onların vəziyyətinə müşahidə olunmasının məqsədləri:

- natrium levotiroksinlə aparılan müalicənin adekvatlığının qiymətləndirilməsi;
- şişin residivinin vaxtında aşkar olunması (metastazlardan və ya kəsilməmiş xərçəng ocaqlarından inkişaf edən).

Residiv hallarının əsas hissəsi ilkin şişin kəsilməsindən sonrakı ilk illər ərzində inkişaf etsə də, onların daha uzun müddətdən sonra baş verməsi də mümkündür. Buna görə də, qalxanabənzər vəzinin xərçəngi ilə əməliyyat olunan xəstə bütün həyatı boyu həkim nəzarəti altında olmalıdır.

Şişin residivlənməsinin erkən aşkarlanması.

Kliniki müayinə və ultrasəs tədqiqatı.

Qalxanabənzər vəzinin şişi kəsilmiş xəstənin həkimlə hər dəfə görüşü zamanı qalxanabənzər vəzinin özəyi və ona bitişik limfa düyünləri diqqətlə palpasiya olunmalıdır. Lakin, xərçəngin residivinin aşkar olunmasının daha həssas üsulu USM-dir. Bu tədqiqat üsulu limfatik düyünlərdə 2-3 mm metastazları aşkar etməyə imkan verir [171-173]. Lakin, tədqiqat aparən həkim şiş metastazından ibarət olan düyünləri və xoşxassəli hiperplaziya malik olan düyünləri (həddən artıq tez-tez müşahidə olunan) bir-birindən ayırmağı bacarmalıdır. Metastazların mövcudluğu haqqında yanlış müsbət rəylərin həddən artıq mənfi nəticəsi ola bilər, ona görə də, onlardan qaçmaq lazımdır. Əgər limfa düyünü böyük deyildirsə, sıxdırsa, oval formalıdırsa, boynun arxa yarısında yerləşirsə, eləcə də, əgər 3 aydan sonra icra olunan USM nəzarəti zamanı düyünün ölçüləri əhəmiyyətli şəkildə azalmışdırsa, o zaman düyün normal hesab olunur. Lakin, əgər limfa düyününün ölçüsü böyümüşdürsə və həcmlidirsə, dairəvi formaya malikdirsə, cüzi exogenliyi ilə fərqləndirsə və xarakterik mərkəzi exogen xəttədən məhrumdursa, kalsifikasiyalardan və kistalardan ibarətdirsə, artıq dərəcədə vaskulizasiya olunmuşdursa (sonuncu vəziyyəti rəngli doppler USM köməyi ilə müəyyən etmək mümkündür), o zaman o, şiş metastazından ibarətdir. Əgər düyünün ölçüsü kiçikdirsə və onda işarə olunan əlamətləri dəqiq qiymətləndirmək çətindir, o zaman qısa müddətdən sonra təkrar USM etmək lazımdır. Qeyd etmək lazımdır ki, limfa düyününün iri ölçüsü hər zaman bədxassəli metastazın mövcud olmasına işarə etmir, prinsip etibarilə düyünün diametri ilə onda şiş toxumasının olması ehtimalı arasında korrelyasiya mövcuddur. Xüsusilə də, minimal diametri 7 mm-dən artıq olan limfatik düyünlərdə şiş metastazlarının iştirakı mümkündür.

Qalxanabənzər vəzinin xərçəngi səbəbi ilə əməliyyat olunan xəstələrin, palpasiyası və ya ¹³¹I istifadə olunması ilə sintiqrafiyanın köməyi ilə boyun limfa düyünlərində metastazlar aşkar olunan xəstələrin 20%-nin qanında tireoqlobulin müəyyən olunmur. Bir çox

hallarda USM vasitəsilə metastazı aşkar olunan xəstələrin qanında da tiroqlobulin aşkar olunmur [60,160]. Beləliklə, xəstənin qanında tiroqlobulinin olmaması onda qalxanabənzər vəzinin xərçənginin metastazının olmaması haqqında birmənalı nəticəyə gəlmək üçün əsas ola bilməz. Şübhəli hallarda şübhəli limfa düyününün aspirasion biopsiyası, bioptatın histoloji tədqiqatı aparılmalı və aspiratın maye hissəsində tiroqlobulinin səviyyəsi təyin olunmalıdır [174]. Aspiratda tiroqlobulinin təyin olunmasının ən həssas üsulu kimi mRNT zülalının kodlaşdırılmış ən cüzi səviyyəsini belə aşkar etməyə imkan verən əks transkriptazanın tətbiq olunması ilə polimerazalı zəncir reaksiyasından istifadə olunur. Təəssüf olsun ki, hətta kommersiya laboratoriyalarında belə bu üsulikan praktiki olaraq istifadə olunmur [175].

Rentgenoqrafiya

Qalxanabənzər vəzinin xərçəngi residivinin aşkar olunması üçün əvvəllər daha geniş şəkildə tətbiq olunan sümüklərin və döş qəfəsinin rentgenoqrafiyasını hazırda qanında tiroqlobulin müəyyən olunmayan xəstələrə təyin etmirlər. Rentgenoqrammalarda hiss olunan normadan yayınma hallarına malik olan bütün xəstələrin qanında tiroqlobulinin yüksək səviyyəsinin təyin olunması bu cür yanaşmaya səbəb olmuşdur.

Qan zərdabında tiroqlobulinin səviyyəsinin təyin olunması .

Tiroqlobulin – həm normal tireositlər, həm də onlardan yaranan şiş hüceyrələri ilə hasil olunan qlikoproteindir. Karsinoma ilə əlaqədar qalxanabənzər vəzisi kəsilən xəstələrdə ^{131}I ilə müalicə olunmasından və qalan tireoid toxumasının tam parçalanmasından sonra onların qanında TQ müəyyən olunmamalıdır. Onun olması faktı gizli şiş ocaqlarının mövcud olmasına işarə edir. Bu, qalxanabənzər vəzi xərçənginin residivi hallarının erkən diaqnostikasının həddən artıq həssas üsulu olub, qanda TQ səviyyəsinin təyin olunmasının daha yeni, həssas və spesifik üsullarının klinik təcrübədə işlənib hazırlanması və tətbiqi ilə onun həssaslığı daima artır. Tireoidektomiyadan və ^{131}I ilə qalan tireoid toxumanın dağılmasından sonra davamlı remissiya vəziyyətində olan

xəstələrin qanında TQ əleyhinə anticisimlərin səviyyəsi qeyri-müəyyən səviyyəyə qədər tədricən azalır. TQ əleyhinə anticisimlərin orta hesabla tam yoxa çıxması tiroidektomiyadan 3 il sonra müşahidə olunur [176]. Əgər həmin dövrdə bu anticisimlər xəstənin qan zərdabında qalırsa və ya orada yenidən əmələ gəlsə, o zaman bu şişin residivinin əlamətidir.

Xəstənin qan zərdabında TQ səviyyəsi ilə şişin fəallığı arasında sıx əlaqə mövcuddur. O həm natrium levotiroksinlə müalicə, həm də, TSH-ın şiş hüceyrələrilə stimulyasiya olunması zamanı müşahidə olunur [177, 178]. Xəstələrə yeridilən natrium levotiroksin şiş hüceyrələri tərəfindən TQ-nin sintez edilməsini çətinləşdirdiyi üçün xəstənin limfa düyünlərində və ya ağciyərlərində ayrı-ayrı kiçik və rentgenoloji aşkar olunmayan metastazların mövcud olması zamanı qanda bu zülalın konsentrasiyası müəyyən olunan səviyyədən aşağı ola bilər. Eyni zamanda TQ-nin həm normal tireositlər, həm də, qalxanabənzər vəzinin şiş hüceyrələri tərəfindən hasil olunması, onlarda TSH-ın stimulyasiyası zamanı müəyyən dərəcədə güclənir. Natrium levotiroksinin ləğv olunmasından sonra xəstənin qanında TSH-ın konsentrasiyasının əhəmiyyətli şəkildə artması müşahidə olunur. Natrium levotiroksinin qəbulunun dayandırılmasından 4-6 həftə sonra tiroidektomiya əməliyyatından keçmiş xəstələrin qanında TSH-ın səviyyəsi həddən artıq artır. Qalxanabənzər vəzisi kəsilmiş xəstələrdə natrium levotiroksin ilə əvəzedici müalicənin ləğv olunması hipotireozun əlamətlərinin sürətlə inkişafına gətirib çıxardığı üçün xəstələrin hamısı natrium levotiroksin ilə əvəzedici müalicənin ləğv olunmasını yaxşı keçirmirlər. Əgər şiş toxumasının provokasiyası zamanı müalicənin əvvəlində natrium levotiroksin sürətlə metabolizasiya edən liotironin ilə əvəz olunarsa, inkişaf edən hipotireozun qarşısını almaq olar. Xəstə 3-4 həftə ərzində liotironini qəbul etməli, və bundan sonra preparatın qəbulu ya tamam dayandırılır, ya da tətbiq olunan dozası 50% azaldılır. Liotironinin ləğv olunmasından və ya dozasının azaldılmasından 2 həftə sonra xəstənin qanında TSH-ın səviyyəsi normal kəmiyyətlərdən artıq olmalıdır (yəni

25-30 mBV/l-dən artıq). Əgər bu baş vermirsə, o zaman liotironinin ləğv olunması müddətini artırırlar. Xəstənin qanında TSH səviyyəsinin yuxarıda qeyd olunan kəmiyyətlərdən çox olana qədər xəstə əvəzedici hormonal müalicə almır. Bundan sonra onun zərdabında TQ-nin səviyyəsini təyin etmək olar. İnsan rekombinant TSH-nın əzələ daxilinə inyeksiyası əvəzedici müalicənin ləğv olunmasının ən rahat alternativ üsuludur (2 gün ərzində sutkada 0,9 mq). Rekombinant TSH-ın istifadə olunması zamanı natrium levotiroksin ilə əvəzedici müalicənin ləğv olunması tələb olunmur və yan təsirlərin səviyyəsi minimal olur. Ekzogen rekombinant TSH-ın ikinci dəfə yeridilməsindən 3 gün sonra əgər xəstədə gizlin tireoid şiş toxuması mövcuddursa, o zaman onun qanında TQ müəyyən miqdarda meydana çıxır [179]. Gizlin şiş tireoid toxumanın ekzogen TSH ilə stimulyasiyası natrium levotiroksin ilə əvəzedici müalicəsinin ləğv olunması nəticəsində sintez olunan artıq miqdarda xüsusi hormonla stimulyasiya kimi effektiv olmasa da, qalxanabənzər vəzinin xərçəngi cərrahi yolla kəsilən xəstələrin əksəriyyətində gizli şiş ocaqlarının aşkar olunması üçün rekombinant TSH-ın stimullaşdırıcı effekti kifayət edir [160,179].

Əgər xəstənin qanında TQ hətta natrium levotiroksin ilə müalicə fonunda belə təyin olunursa, o zaman bu preparatın ləğv olunması və şiş hüceyrələrinin sintez edilən TSH-la stimulyasiyası və ya rekombinant TSH-ın inyeksiyaları qanda TQ-nin səviyyəsinin əhəmiyyətli şəkildə artmasına gətirib çıxarır. Əgər qalxanabənzər vəzinin şişinin cərrahiyyə yolu ilə kəsilməsindən 3 ay sonra xəstənin qanında TQ aşkar olunmursa, o zaman əməliyyatdan 9-12 ay sonra onun sintez olunmasının TSH-la stimulyasiyası onun zərdabdakı səviyyəsinin 14-20%-ə qədər artmasına gətirib çıxara bilər [160]. Məhz bu zaman qanda TQ-nin müəyyən səviyyədə olması faktı şişin residivinin inkişafının proqnozlaşdırılmasının ən effektiv amili kimi çıxış edir. Bu zaman hətta natrium levotiroksin ilə əvəzedici müalicənin aparılmadığı xəstələrdə zərdabda TQ-nin aşkar olunmadıqda, onların yalnız 1%-də 15 ay

ərzində USM-lə diaqnostika olunmuş boynun limfa düyünlərinin metastazları inkişaf edir [160,164,180]. Əksinə əməliyyatdan 9-12 ay sonra qalxanabənzər vəzisinin şişi kəsilməmiş xəstələrin qanında TQ aşkar olunursa, o zaman onların 1/3 hissəsində şişin residivi halları müəyyən olunur. Bu zaman boynun limfa düyünlərinin metastazları olan residiv hallarının sayı UM ilə əlaqədar olan residiv hallarının sayından iki dəfə artıq olur. Qeyd etmək lazımdır ki, zamanla bu cür xəstələrin qanında TQ-nin səviyyəsi artır. Bir sıra hallarda şişin kəsilməsindən 9-12 ay sonra yalnız yerdə qalan şiş hüceyrələrinin TSH ilə stimulyasiyası zamanı xəstənin qanında TQ aşkar olunur, lakin zamanla bir neçə ay və ya il ərzində hətta bu cür stimulyasiya fonunda da onun səviyyəsi qeyri-müəyyən səviyyəyə qədər tədricən azalır və bu zaman o hər hansı bir xüsusi müalicə olmadan baş verir [160, 181, 182]. Bu cür xəstələr müalicə olunmuş hesab edilir. Yerdə qalan tireoid hüceyrələr ^{131}I ilə müalicə aparılmasından sonrakı bir neçə ay ərzində TQ sintez edə bilirlər, lakin daha sonra bu zülal tədricən qan zərdabından itir. Buna görə də belə güman etmək olar ki, qalxanabənzər vəzi xərçənginin residivi hallarının inkişafının proqnozlaşdırılması üsulu kimi qanda TQ səviyyəsinin dəyişməsi kinetikasının qiymətləndirilməsi bu zülalın sadə üsulla qanda səviyyəsinin təyin olunmasından daha informativdir.

^{131}I -in tətbiq olunması ilə bütün bədənin skanerlənməsi

Qalxanabənzər vəzi şişinin kəsilməsindən sonra bütün bədənin skanerlənməsinin diaqnostik dəyəri ilk növbədə ya natrium levotiroksin ilə müalicənin dayandırılması nəticəsində, ya da ekzogen rekombinant TSH-ın yeridilməsinin ilə əldə olunan TSH-ın yüksək konsentrasiyada stimulyasiyası fonunda şiş toxumasının ^{131}I zəbt etməsi bacarığı ilə təyin olunur. Sonuncu halda skanerləmə 0,9 mq rekombinant hormonun ikinci dəfə inyeksiyasından sonrakı növbəti gün həyata keçirilir [174].

Skanerləmənin planlaşdırılması zamanı xəstəyə xəbərdarlıq edilməlidir ki, o, yod tərkibli dərman preparatlarını qəbul etməməli və bu mikroelement ilə zəngin olan qıdanı qəbul etməməlidir. Xəstənin bu

şərtə riayət etməməsi ilə bağlı şübhələrin mövcud olması zamanı skanerləməni aparmazdan əvvəl onun sidiyində yodidlərin səviyyəsini ölçmək lazımdır. Əgər xəstə uşaq dünyaya gətirmə yaşında olan qadındırsa, o zaman o, hamilə olmamalıdır. Adi praktikada skanerləmənin aparılması üçün xəstəyə 2-5 mKi (74-185 MBk) ^{131}I yeridirlər və böyük fəallıq zamanı izotopun tireositlər tərəfindən zəbt olunması ^{131}I ablyasiyalı müalicəvi təsiri nəticəsində zəifləyir. İzotopun yeridilməsindən 48-72 saat sonra xəstənin orqanizminin müxtəlif hissələrində ^{131}I zəbt olunmasının paylanmasının qiymətləndirilməsini və skanerlənməsini həyata keçirirlər [162,163]. Müxtəlif toxumalar ilə zəbt olunmuş ^{131}I -in səviyyəsi yüksək enerjili γ -kvantı üçün hesablanan qalın kristallar və kollimatorlar ilə iki detektorlu qamma-kameranın köməyi ilə qiymətləndirilməlidir. Sintiqrafik skanerləmə zamanı yalançı müsbət nəticələrə nadir hallarda rast gəlinir və onlar adətən asanlıqla tanınırlar (cədvəl 8.1.4).

Cədvəl 8.1.4.

Qalxanabənzər vəzinin patologiyası ilə əlaqədar olmayan, toxumalarda ^{131}I -nin toplanması ilə müşayiət olunan vəziyyətlər

Çirklənmələr
- Dəri, saçlar, paltar
^{131}I-nin farmakoloji toplanması
- Tüpürcək vəziləri (ağız boşluğu, qida borusu, burun)
- Mədə və bağırsaq (hipotireoz zamanı)
- Sidik kisəsi
- Gənc qadınlarda süd vəziləri
- Qaraciyərdə diffuz toplanma (nişanlanmış ^{131}I yod proteinlərinin əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır)
İltihab ocaqları
- Ağciyərlərdə və ya bronxlarda
- Dəridə
- Dişlərdə və ağız boşluğunda
- Sinuslarda
Digər vəziyyətlər

- Qeyri-tireoid şişlər – mədədə, tüpürcək vəzilərində, ağciyərlərdə, meningioma
- Yumurtalıq struması (*Struma ovarii*)
- Böyrəklərdə, plevroperikardda, qaraciyərdə, tüpürcək, süd vəzilərində, hidroseledə kistalar
- Timus: normal və ya hiperplaziyalı
- Qanın durğunluğu ilə ümumi yuxu arteriyasının genişlənməsi (anevrizm)
- Qida borusu: qida borusunun genişlənməsi, diafraqmanın qida borusu dəliyinin yırtığı
- Perikardial effuziya, ürək çatışmazlığı

¹³¹I müalicəsindən sonra skanerləmə

Bəzi hallarda, normal və şiş tireoid toxuması ilə ¹³¹I-nin fraksiyon zəbt olunması o qədər az olur ki, 2-5 mKi (74-185 MBk) yeridilmədən sonra onu aşkar etmək olmur. Lakin xəstəyə 100 mKi (3700 MBk) ¹³¹I izotopun yeridilməsindən sonra zəbtolma hiss oluna bilər. Beləliklə, xəstəyə ¹³¹I izotopunun müalicə məqsədilə yeridilməsindən sonra xəstənin bütün bədəni skanerlənməlidir. Adətən, bu cür skanerləmə yüksək fəallığa malik olan izotopun yeridilməsindən sonrakı 3-7 gün ərzində həyata keçirilir. Qan zərdabında tireoqlobulinin səviyyəsi daima yüksək olan (natrium levotiroksin ilə əvəzedici müalicənin yoxluğu zamanı 10 ng/ml-dən artıq) xəstələrdə bu üsul xüsusilə effektivdir. Belə hallarda əvvəllər az fəallığı olan ¹³¹I ilə keçirilən tədqiqat hətta mənfi nəticələr verdikdə belə təkrar skanerləmə aparılır.

Digər diaqnostik testlər

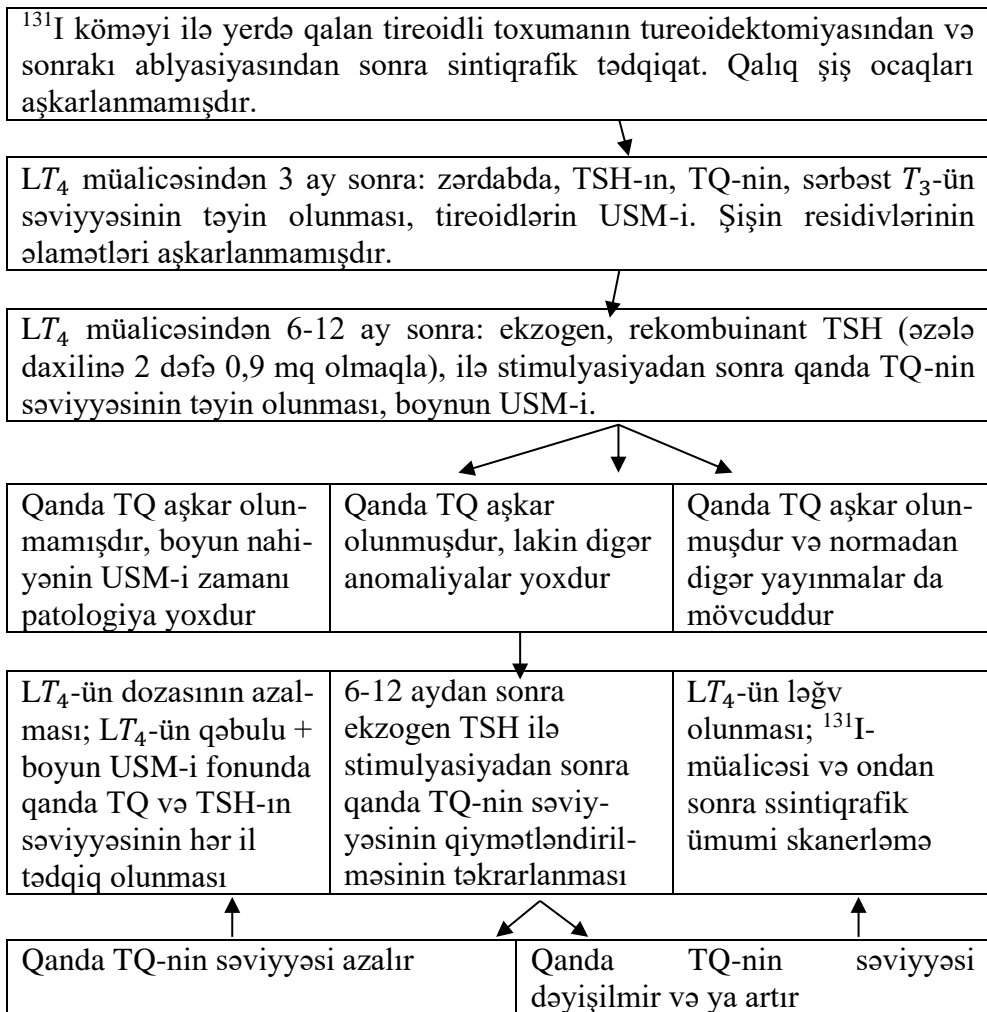
Qalxanabənzər vəzidə bədxassəli yenitörəmə ilə əlaqədar tireoiddektomiya əməliyyatının keçirilməsi ilə xəstələrdə residiv hallarının erkən aşkar olunmasına yönəlmiş digər diaqnostik testləri yalnız ayrı-ayrı hallarda tətbiq edirlər. Onlara boyun və döş qəfəsi nahiyəsinin spiral KT-si və MRT-si, sümüklərin MRT-si, sümüklərin sintiqrafiyası, ¹⁸FDQ-nin istifadəsi ilə pozitron-emissiya tomoqrafiyası (PET) aiddir [183-185]. ¹⁸FDQ-nin istifadəsi ilə PET-in həssaslığı şişin TSH-ın

tireoid toxumasının stimulyasiyasından sonra xüsusilə artır [184]. Şiş hüceyrələrinin ^{131}I -ni zəif zəbt etdikləri zamanı ^{18}FDQ -PET xüsusilə effektivdir və divar aralığının limfa düyünlərinə gizli metastazları aşkar etməyə imkan verir. Lakin, boynun limfa düyünlərinə metastazların aşkar olunması zamanı boynun USM-i ^{18}FDQ -PET ilə müqayisədə daha həssas diaqnostika üsuludur. Spiral KT, öz növbəsində, ağ ciyərlərdə kiçik ölçülü metastazların aşkar olunması zamanı daha effektiv olur.

Müşahidə strategiyası

Əgər ^{131}I ilə QBV-də qalan normal tireoid toxumasının dağılmasından sonra xəstənin bütün bədəninin ümumi skanerlənməsi gizli şiş ocaqlarını aşkar etməmişdirsə, o zaman həkim müayinəsinin aparılması və onun qanında TQ və TSH səviyyəsinin təyin olunması lazımdır. Bir qayda olaraq, bu tədqiqatı sintiqrafiyadan 3 ay sonra, natrium levotiroksinlə əvəzedici müalicəni dayandırmadan yerinə yetirirlər (şəkil. 8.1.4).

Bəzi ixtisaslaşdırılmış mərkəzlərdə ekzogen rekombinant TSH-ın yeridilməsi fonunda və ya tireoid hormonlarla müalicənin ləğv edilməsindən sonra boyun nahiyəsinin USM-nin yerinə yetirilməsinə və qanda TQ-nin səviyyəsinin təyin olunmasına üstünlük verilir. Bu proseduraları bir qayda olaraq ilkin şişin kəsilməsindən 6-12 ay sonra yerinə yetirirlər [37,165]. Son zamanlar əlverişsiz gedişin aşağı risk qrupu xəstələrində və qanda TQ-nin təyin edilən səviyyəsinin olmaması fonunda ^{131}I -müalicəsindən sonra skanerləmə aparmırlar, çünki ^{131}I toplayan metastazı olan xəstələrin əksəriyyətində zərərli TQ-nin səviyyəsinin xeyli yüksəlməsi artıq sübuta yetirilmişdir. Bundan başqa, qalxanabənzər vəzidə ^{131}I -nin toplanması bir qayda olaraq, qalan şiş ocaqlarının mövcudluğu haqqında rəyin verilməsi üçün qeyri-kafidir.



Şəkil. 8.1.4. ¹³¹I vasitəsilə qalıq tireoid toxumanın ablyasiyası aparılan qalxanvarı vəzinin papilyar və ya follikulyar karsinomasının subtotal tureoidektomiyasından sonra pasiyetlərin müayinə olunması strategiyası

Müayinənin əsasını qanda TQ-nin səviyyəsinin təyin olunması və boynun ultrasəs tədqiqatı tutur. LT₄; TSH – tireotrop hormon (tireotropin); aşkarlanmayan TQ – zərdbada TQ-nin səviyyəsi aşkar olunan həddən aşağıdır.

Müasir zamanda şişin tam kəsilməsi TSH-in stimulyasiyasında sonra xəstənin qanında TQ-nin səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə olmaması ilə verifikasiya olunur. USM-in müasir variantları kifayət qədər kiçik ölçülü metastazları belə aşkar etməyə imkan verir [171-173].

Hətta TSH ilə stimulyasiyadan sonra belə qanda TQ təyin olunmursa, boyun USM-i zamanı isə normadan hər hansı bir yayınma halı aşkar olunmayan şəxslər sağalmış hesab olunurlar. Bu xəstələr arasında uzun müddət ərzində şişin residivi olan şəxslərin payı 1%-dən artıq olmur [164,180]. Qalxanabənzər vəzinin funksiyasının əvəzlənməsi üçün tətbiq olunan natrium levotiroksinin dozasını xəstənin qanında TSH-in konsentrasiyası normal olana (0,5-2,5 mBV/l) qədər azaldırlar. Əlverişsiz gedişin yüksək risk qrupuna aid olan xəstələrdə əvəzedici müalicə natrium levotiroksinin daha yüksək dozaları ilə aparılır. Bu xəstələrin qanında TSH-in konsentrasiyası 0,1-0,5 mBV/l səviyyəsində olmalıdır [170,186]. Hər bir xəstənin illik kliniki və biokimyəvi müayinəsi vacibdir. Əgər şişin residivinin inkişafına şübhələr mövcuddursa, o zaman boyun USM-ni icra edirlər. Lakin, əgər xəstənin qanında TQ-nin səviyyəsi qeyri-müəyyən qalır və onda bu zülalın əleyhinə anticismlər mövcuddursa, o zaman digər tədqiqatları aparmağın heç bir mənası yoxdur.

USM vasitəsilə metastazı ola biləcək limfa düyünlərinin aşkar olunması zamanı, onların aspirasiya biopsiyası yerinə yetirilir. TSH-in stimulyasiyası fonunda xəstənin qanında tireoqlobulin aşkar olunmadıqda belə bu proseduru həyata keçirirlər. Əgər metastazın mövcud olması təsdiq olunarsa, o zaman zədələnmiş limfa düyünlərini kəsirlər. Qeyd etmək lazımdır ki, müasir məlumatlara əsasən şişin metastazı ilə zədələnmiş limfa düyününün kəsilməsi zamanı aparılan müalicənin nəticəsi onun kəsilməsi anında ikinci dərəcəli yenitörəmənin ölçüsündən az asılı olur və limfa düyünlərində diametri 5 və ya 5-10 mm təşkil edən metastazların kəsilməsi zamanı təqribən eynidir.

Qalxanabənzər vəzinin kəsilməsindən 9-12 ay sonra TSH-ın stimulyasiyadan sonra qanda TQ-nin aşkar edilməsi qalxanabənzər vəzinin xərçəngi səbəbindən əməliyyat olunmuş xəstələrin orta hesabla 14-20%-də aşkar olunur. Əgər digər anomaliyalar da aşkar edilərsə, o zaman xüsusi müalicə tələb olunur. Əgər TSH-ın stimulyasiyadan sonra qanda TQ-nin meydana çıxması fonunda digər anomaliyalar yoxdursa, o zaman TSH köməyi ilə bu zülalın hasil olunmasının stimulyasiyasından sonra xəstənin qanında TQ-nin səviyyəsinin təyin olunması bir müddətdən sonra təkrar aparılır. Bir müddətdən sonra qanda TQ-nin səviyyəsi müəyyən olunmayacaq səviyyəyə qədər azalmalıdır. Hadisələrin bu cür gedişi xəstələrin 2/3 üçün xarakterikdir və onları bir qədər sonra sağalmış hesab edirlər. Əgər xəstədə TQ-nin səviyyəsi zaman keçdikcə artırsa, o zaman boynun USM-i, ağciyərlərin spiral KT-si, ¹⁸FDQ-PET, sümüklərin tsintiqrafiyası, ¹³¹I-in böyük dozada yeridilməsindən 3-5 gün sonra sintiqrafik skanerləmə kimi əlavə müayinələrin aparılması zəruridir. Qalıq şiş ocaqlarının tapılması və aradan qaldırılması məhz bu zaman daha əlverişlidir – onda bu xəstələri sağalmış hesab etmək olar.

Subtotal tireoidektomiya əməliyyatı aparılan, lakin ¹³¹I ilə qalıq tireoid toxumanın ablyasiyasının aparılmadığı əlverişsiz gedişi çox aşağı risk qrupuna aid olan xəstələrdə müayinələrin tezliyi onların qanında TQ-nin müəyyən olunan səviyyədə olması və boynun USM-nin nəticələrindən asılıdır. Əgər natrium levotiroksinin qəbul olunması fonunda qanda TQ aşkar olunmursa, boyun USM-i isə anomaliyaların olmasını göstərmirsə, o zaman ¹³¹I-in böyük dozada yeridilməsi ilə sintiqrafik skanerləmənin aparılması lazım olmur. Lakin, əgər TSH-ın hasil olunmasının yatırılması fonunda xəstənin qanında TQ-nin səviyyəsi zamanla artan şəkildə müəyyən olunursa, o zaman qalıq tireoid toxumasının ¹³¹I ilə ablyasiyası aparılmalıdır. Əgər metastazlarla zədələnmiş limfa düyünləri yodu zəbt etməzlərsə, o zaman onlar ya cərrahi yolla kəsilməli, ya çox yüksək tezlikli şüalanmanın köməyi ilə dağıdılmalı

(ÇYT-şüalanma), ya da onlara dəri üzərindən etanol yeridilməlidir (USM-in nəzarəti altında aparmaqla) [187, 188]. Belə olan halda qanda TQ-nin səviyyəsinin qiymətləndirilməsinə əsaslanan və yuxarıda təsvir olunan müşahidə protokoldan istifadə edirlər.

Papilyar karsinomanın mövcud olması nəticəsində qalxanabənzər vəzisinin bir payı kəsilmiş əlverişsiz gedişin aşağı risk qrupuna aid olan xəstələrdə illik müayinə boyunun həkim tərəfindən ətraflı müayinə olunmasından və natrium levotiroksin ilə müalicəni dayandırmadan qanda TQ-nin səviyyəsinin təyin olunmasından ibarət olmalıdır. Qanında müəyyən edilən səviyyədə TQ olan bu qrup xəstələrdə zamanla qalxanabənzər vəzinin qalan payında lokal düyünlər meydana çıxır. Əgər bu cür törəmələr aşkar olunarsa, o zaman USM-in nəzarəti altında onlarda aspirasion biopsiyanın aparılması zəruridir. Bir çox hallarda düyünlər xoşxassəli xarakterə malik olurlar. Əgər histoloji olaraq düyünün papilyar karsinomanın residivi olması təsdiq olunubsa, o zaman tiroidektomiyanın tamamlanması – qalxanabənzər vəzinin qalan payının cərrahi əməliyyat yolu ilə kəsilməsi tövsiyə olunur.

Qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoması səbəbi ilə əməliyyat olunmuş xəstələrdə kalsitonin qalığı şiş toxumasının markeri kimi çıxış edir. RET-protoonkogendə mutasiyaların aşkar olunması əsasında klinik baxımdan əhəmiyyətli şişin inkişaf etməsinə qədər tireoidektomiya əməliyyatı keçirilən gənc xəstələrin əksəriyyətində əməliyyat yolu ilə müdaxilədən sonra qanda kalsitoninin səviyyəsi tezliklə normallaşır. Bundan başqa, pentaqastrinin və ya kalsiumun köməyi ilə kalsitoninin hasil olunmasının stimulyasiyası zamanı bu xəstələrdə bu göstərici dəyişilmir [148, 149]. Buna görə də, pentaqastrin vasitəsilə kalsitoninin hasil olunmasının stimulyasiyası ilə iki ardıcıl illik testi mənfi nəticə vermiş xəstələr sağalmış hesab olunurlar (belə ki, uzaq müddətdə 5% hallarda onlarda şişin residivi inkişaf edir) [75].

Medulyar karsinomanın sporadik formasından əziyyət çəkən daha yaşlı xəstələrdə şişi adətən TNM sistemi üzrə III mərhələdə aşkar

edirlər, yəni onların limfa düyünlərində artıq metastazları mövcuddur. Buna görə də, şişin əməliyyat yolu ilə kəsilməsindən sonra bu cür xəstələrdə qanda kalsitoninin səviyyəsi əksər hallarda yüksək olur [187-189]. Qanda kalsitoninin səviyyəsi (həm sakit vəziyyətdə, həm də onun hasil olunmasının stimulyasiyasından sonra) medulyar karsinomanın həcmi ilə korrelyasiya edir, lakin ilkin şişi kəsilmiş bir çox xəstələrdə xərçəngin residivinin hər hansı bir kliniki və ya digər əlamətlərinin olmasına baxmayaraq kalsitoninin səviyyəsi yüksək olaraq qalır. Bu cür hallarda şişin qalıq ocaqlarının lokalizasiyasının aşkar olunması – diaqnostik çətin məsələdir. Adətən, boynun morfoloji tədqiqatını, qaraciyərin USM-ni, boynun və döş qəfəsinin KT-ni, sümüklərin sintiqrafiyasını, sümüklərin və qaraciyərin MRT-ni tətbiq edirlər [190,191]. Ayrı-ayrı hallarda məhz konkret venadakı qanda kalsitoninin konsentrasiyasının təyin olunması məqsədilə bu venalara kateterin qoyulması tələb olunur [188,189]. ¹⁸F-DOFA istifadə olunması ilə medulyar karsinoma metastazlarının aşkar olunması üçün PET istifadə olunması zamanı çox ümidlər verən ilkin nəticələr əldə olunmuşdur [192]. Konkret venaların qanında kalsitoninin səviyyəsinin təyin olunması ilə medulyar karsinoma metastazları aşkar edildikdən sonra əməliyyat yolu ilə təkrar müdaxilələr əksər hallarda şiş ocaqlarını vaxtında kəsməyə imkan verir. Lakin metastazların kəsilməsindən sonra xəstələrin ömrü çox uzanmır – 5-30% [188,189]. Sporadik medulyar karsinoma kəsilmiş xəstələrin qanında kalsitoninin yüksək səviyyəsi çox illər ərzində qorunub saxlanıla bilər və bu göstərici çox yavaş artır. Buna görə də, qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoma əməliyyat olunmuş xəstənin qanında kalsitoninin yüksək səviyyəsinin aşkar olunması faktı şişin diaqnostikası anında verilən proqnozla müqayisədə xəstəliyin gedişinin proqnozunun pisləşməsi üçün əsas ola bilməz.

Qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoma hüceyrələrinin daha bir markeri xərçəng-embriyal antigenidir. Ümumi halda xəstənin qan zərfində xərçəng-embriyal antigen nə qədər çoxdursa, deməli onun

medulyar yenitörəməsi də bir o qədər bədxassəlidir. Eyni zamanda medulyar karsinomanın digər formaları (daha az bədxassəli) daha çox kalsitonin sintez edir. Buna görə də, qanda kalsitoninin səviyyəsi ilə medulyar karsinomanın bədxassəliyi dərəcəsi arasında əks asılılıq olur. Bəzi mütəxəssislər yüksək bədxassəlik dərəcəsinə malik olan qalxanabənzər vəzinin medulyar yeni törəmələrinin təkrarlanması hallarının aşkar olunması üçün kalsitoninin səviyyəsinin təyin olunması əvəzinə xərçəng-embrional antigeninin səviyyəsini qiymətləndirməyi təklif edirlər, çünki bu göstərici təkrarlanma halının iştirakı ehtimalı ilə daha yaxşı korelyasiya edir. Qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoması əməliyyat olunan xəstələrin arasında yaşama ehtimalının təyin edilməsi və xəstəliyin gedişinin proqnozlaşdırılması zamanı vaxt böyük əhəmiyyətə malikdir, çünki bu vaxt ərzində onların qanında kalsitoninin və ya xərçəng embrional antigeninin səviyyəsi ikiqat artır.

Qalxanabənzər vəzinin papilyar və follikulyar karsinoması, lokal residivlər

Qalxanabənzər vəzinin özəyində kəsilməmiş şiş hüceyrələrindən və regional limfa düyünlərinə metastazlardan inkişaf etmiş şişlərin yerli residivi qalxanabənzər vəzinin papilyar və ya follikulyar karsinomasının aşkar olunması ilə əlaqədar olaraq əməliyyat olunmuş xəstələrin 5-20%-də aşkar edirlər [193]. Təqribən halların 1/3-də təkrar cərrahi müdaxilə tələb edən residiv halları ilkin şişin qeyri-kafi radikal gedişi nəticəsində inkişaf edir. Palpasiya və ya USM ya da KT ilə təyin olunan bütün ikinci dərəcəli şişlər kəsilməlidir [194, 195]. Metastazların tamamilə kəsilməsi ¹³¹I izotopun 100 mKi (3700 MBk) səviyyədə yeridilməsindən sonrakı 3-5 gün ərzində xəstənin bütün bədəninin ümumi skanerlənməsi ilkin qaydada aparılması zamanı yüngülləşir. Bu cür qəbul kəsilməli olan şiş ocaqlarının yerləşmə mövqeyini dəqiqləşdirməyə icazə verir. Bəzi endokrin mərkəzlərdə metastazların kəsilməsi müayinədən sonrakı növbəti gün həyata keçirilir və bu zaman əməliyyat zamanı izotopun şüalanmasını qeydiyyata alan daşınan portativ ötürücü

istifadə olunur. Əməliyyatdan sonrakı 1-2 gün ərzində təkrar müayinə ilə şiş ocaqlarının tam kəsilməsini yoxlayırlar. Bu cür taktika zamanı (yəni şişin residivinin tamamilə kəsilməsi) 92% hallarda uğur əldə olunur [195]. Qalxanabənzər vəzinin follikulyar mənşəli şişi olan, tireoidektomiya əməliyyatı keçirmiş xəstədə əməliyyatdan sonrakı dövrdə yumşaq toxumaların dərinliyində yerləşmiş və həyati əhəmiyyətli orqanların zədələnməsi təhlükəsi altında kəsilməsi mümkün olmayan metastazlar aşkar olunarsa və, əgər bu xəstədə şiş toxuması kifayət qədər səviyyədə ^{131}I izotopu toplamırsa, o zaman metastazların yerləşdiyi zonaları ionlaşdırıcı şüalanma ilə xaricdən şüalandırırlar.

Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomasının kəsilməsindən sonra bu və ya digər səbəbdən təkrar cərrahi müdaxilənin və ya ^{131}I izotopu ilə müalicənin aparılması tövsiyə olunmayan xəstələrdə etanolun yeridilməsi və ya çox yüksək tezlikli şüalanma ilə metastazlarla zədələnmiş regional limfa düyünlərini kənarlaşdırmaq mümkündür. Bu prosedurların hər ikisi USM nəzarəti altında yerinə yetirilməlidir [196,197].

Uzaq metastazlar

Qalxanabənzər vəzi karsinomalarının differensial formalarının mövcudluğu ilə əlaqədar tireoidektomiya əməliyyatı keçirmiş xəstələrin arasında (follikulyar, papilyar karsinoma, Qürtle hüceyrələrindən karsinoma) UM mövcud olması nəticəsində xəstəliyin residivi yalnız 9% hallarda inkişaf edir [198]. Eyni zamanda UM aşkar olunması anından etibarən 5-10 il ərzində bu xəstələrin arasında ölüm səviyyəsi 65-75% təşkil edir və bu zaman ölüm halları arasında xəstələrin 80%-i məhz ikincili metastatik tireoid şişin inkişafı nəticəsində vəfat edirlər [198-200]. Beləliklə, qalxanabənzər vəzi karsinomasının kəsilməsindən sonra UM inkişafı çox pis proqnozun əlamətidir. Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinoması kəsilmiş gənc xəstələrin arasında UM-in daha tez-tez rast gəlinən tipi ağciyərlərdə baş verən metastazdır. Uşaqlarda papilyar karsinoma zamanı uzaq metastazlaşma praktiki olaraq hər zaman

ağciyərlərdə baş verir. Lakin papilyar karsinomadan əziyyət çəkən yaşlı xəstələrdə, eləcə də, qalxanabənzər vəzinin follikulyar karsinoması ilə bağlı əməliyyat olunmuş bütün xəstələrdə şişin sümüklərə metastazı tez-tez müşahidə olunur. Nadir hallarda metastazlar baş beyində, qaraciyərdə və dəridə aşkar edilir [198-200].

Ağciyərlərin zədələnməsi zamanı aşkar kliniki şəkil çox nadir hallarda müşahidə olunur. Eyni zamanda sümüklərdə metastazlar 80% hallarda ağrılar, yerli ödəmlər və zədələnmiş sümüklərin özbaşına sınıqları ilə təzahür edirlər. Ağciyərlərdə metastazlar həm lokal, düyünlü, həm də, ağciyər toxumasının şiş hüceyrələri ilə diffuz infiltrasiyası şəklində olur. Sonuncu halda əgər patologiya döş qəfəsinin rentgenoqrammalarında nəzərə çarpmırsa, o zaman o, döş qəfəsinin spiral KT-si və ya ^{131}I yeridilməsi ilə müayinədə asanlıqla müəyyən oluna bilər. Ağciyərlərdə metastazlar zamanı əksər hallarda xüsusilə də, uşaqlarda divar aralığının limfatik düyünlərinin artması müşahidə olunur. Sümük toxumasına metastazlar ona osteoloji təsir göstərir. Onları rentgenoloji baxımdan aşkar etmək mümkündür. Sümük metastazlarının aşkar olunmasının daha rahat üsulikaları izotopun zəif və ya bir qədər güclü şəkildə toplanması zonasında metastazların görüldüyü sümüklərin sintiqrafiyası üsulikası və MRT-dir. Qalxanabənzər vəzinin differensiasiya olunmuş UM olan karsinomaları zamanı bütün xəstələrin qanında TQ-nin səviyyəsi yüksək olur. Ağciyərlərində məhdud sayda kiçik metastazları olan xəstələr istisna təşkil edir və bu metastazlar rentgenoqrammalarda nəzərə çarpmırlar. Bu cür şiş ocaqlarının mövcud olması zamanı qan zərdabında TQ-nin fon səviyyəsi artmaya da bilər. Lakin bu cür xəstələrin 2/3 hissəsində ümumi sintiqrafik skanerləmə zamanı bu metastazların yerləşdiyi yerlərdə ^{131}I -nin güclü zəbt olunması görünür.

Əgər sümük metastazları nevroloji və ya ortopedik fəsadların inkişafına gətirirsə (və ya bu fəsadların inkişafına şübhələnməkdə əsas varsa), o zaman palliativ cərrahi müdaxilə göstərişi olur. Bəzi hallarda

sümükdə tək metastaz olduqda və ya metastazların sayı az olduqda onların tamamilə kəsilməsi də mümkündür [201].

Əgər UM toxumaları ^{131}I -nin zəbt olunması və toplanması funksiyasını saxlamışlarsa, o zaman residiv aşkar olunduqdan sonrakı ilk 2 il ərzində hər 4-6 aydan bir bu izotopun xəstəyə 100-150 mKi (3700 – 5550 MBk) dozada yeridilməsi ilə onları dağıtmaq mümkündür. Əgər metastazlar dağılmamışlarsa, o zaman bu prosedurları sonra da davam etdirmək mümkündür, lakin daha davamlı fasilələr ilə yerinə yetirilməlidir. ^{131}I ilə təsir seansları arasında Levotiroksin müalicəni həyata keçirirlər. ^{131}I -terapiyasının nəticəsi metastazlarla alınan izotopun dozasına düz mütənəsbdir [159]. Metastazların tam ablyasiyasına nail olmaq üçün bir qayda olaraq, onların toxumaları tərəfindən udulmuş ionlaşdırıcı şüalanmanın dozasının 80 Qr-dən (8000 rad) yüksək olması zəruridir. Udulmuş doza 35 Qr-dən (3500 rad) az olarsa, terapiyanın uğurlu olması şansı minimaldır. ^{131}I istifadə etməzdən əvvəl xəstəyə litium duzlarının yeridilməsi faydalıdır: onlar UM toxumalarında yod izotopunun toplanmasını gücləndirirlər [202]. Qeyd etmək lazımdır ki, ^{131}I tətbiqi ilə PET-in nəticələrindən görüldüyü kimi, nəinki müxtəlif metastazlar arasında, eləcə də, bir metastazlı şiş törəməsinin həddləri daxilində də toplanan yodun səviyyəsində əhəmiyyətli fərqlər mövcuddur [203]. Bundan başqa, hətta hüceyrə səviyyəsində də yod izotoplarının zəbt olunması fərqlənə bilər [105, 106]. Yod izotoplarının metastazlı yenitörəmələrlə toplanmasının bu cür heterogenliyi çox güman ki, bir sıra hallarda ^{131}I ilə müalicənin effektinin olmamasına səbəb olur, ümumilikdə, sintiqrafik skanerləmənin məlumatlarına əsasən izotopun zəbt olunması kifayət qədər olur. Belə olan halda, şiş toxumasının TSH ilə lazımi səviyyədə stimulyasiyası və xəstənin orqanizmində digər yod mənbələrinin yoxluğu həddən artıq vacib əhəmiyyət kəsb edir. TSH-ın hasil olunmasının stimulyasiyası üçün natrium levotiroksin ilə müalicəni ləğv edirlər. Bu tədbir rekombinant ekzogen TSH ilə əzələ daxilinə inyeksiyadan fərqli olaraq, metastaz toxumaları tərəfindən ^{131}I -

in toplanmasının kəskin güclənməsinə səbəb olur. Bundan başqa, natrium levotiroksinlə müalicənin kifayət qədər davamlı şəkildə dayandırılması fonunda yeridilmiş izotop xəstənin orqanizmində uzun müddət saxlanılır. Beləliklə, əgər ^{131}I ilə UM ablyasiyasına hazırlanmış xəstədə natrium levotiroksin ilə müalicənin ləğv olunması ilə bağlı əks göstərişlər yoxdursa, o zaman şiş toxuması tərəfindən izotopların zəbt olunması məhz bu şəkildə stimulyasiya olunmalıdır. Sümük metastazlarından əziyyət çəkən xəstələrdə kifayət qədər yüksək dozada ^{131}I tətbiq edirlər və bu, bir qayda olaraq, 200 mKi (7400 MBk) və ya daha artıq dozada olur. Doğrudur, bu tip metastazların bu cür terapiyasının effektivliyi sübut olunmuş tibbi üsullar ilə hələ ki qiymətləndirilməmişdir. Uşaqlara ^{131}I -terapiyasını izotopun daha az dozada tətbiq olunması ilə həyata keçirirlər (adətən bədən çəkisinə görə, 1 mKi (37 MBk)/kq). UM ablyasiyası zamanı xəstələrə yeridilən ^{131}I -nin ümumi dozası üçün ən yüksək hədd müəyyən olunmamışdır. Bu göstəricinin 500 Mki (18 500 MBk)-ni aşması zamanı digər orqanların xərçənginin solid variantlarının və ya leykemiyanın inkişafı riski mövcuddur. Əgər ^{131}I terapiya bu cür ümumi dozanın toplanmasına qədər heç bir nəticə vermirsə, o zaman izotopun yeridilməsinin davam etdirilməsinin effektiv olması az ehtimal olunur [199].

Rentgenoqrammalarda nəzərə çarpan sümüklərə metastazalar zamanı metastaz toxumalarında yodun toplanmasına baxmayaraq, onların xaricdən şüalanmasını (şüa terapiyasını) tətbiq edirlər [199]. Bu cür hallarda alternativ terapiya zədələnmiş sahənin emboliyasından və möhkəmləndirici birləşmələrin tətbiq olunması ilə onların sonradan möhkəmləndirilməsindən ibarətdir. Sümük metastazları zamanı şiş əleyhinə kimyəvi müalicə az effektivdir və şiş toxuması yodu toplamadıqda və funksional baxımdan passiv olduqda onu tətbiq edirlər. *In vitro* şəraitində göstərilmişdir ki, retin turşusunun bəzi törəmələri yodun tireoid şiş toxuması tərəfindən zəbt olunmasını gücləndirir və onun böyüməsini azaldır. Lakin klinik şəraitdə bu birləşmələrin tera-

pevtik effektivliyi həddən artıq az olur. Bütün bunlarla yanaşı, angiogenezin və tirozinkinazaların fəallaşmasının zəifləməsinə səbəb olan metastazların aradan qaldırılması üçün xüsusi preparatlardan istifadə olunması zamanı alınan nəticələr həddən artıq ümidləndirir [204].

^{131}I ilə müalicədən sonra vizualizasiyalı müayinə üsulları ilə xəstələrin 45%-də metastazlarla əlaqədar anomaliyaların yox olması aşkar edilir. Xüsusilə, ağciyərlərində kiçik metastazları olan gənc yaşlı şəxslərdə uğur daha çox əldə edilir. ^{131}I müalicəsi ilə metastazların tam olaraq aradan qaldırılması bir qayda olaraq, bir neçə il müalicə tələb edir [199, 200]. Əgər metastazların tam olaraq aradan qaldırılması baş vermişdirsə və bu fakt verifikasiya olunmuşdursa, o zaman hətta xəstənin qanında müəyyən miqdarda TQ qalmasına baxmayara, şişin residivi ehtimalı çox azdır [199].

Qalxanabənzər vəzi şişləri olan xəstələr arasında UM olması zamanı yaşama ehtimalı şiş toxuması kifayət qədər differensiasiya (yodu yaxşı toplayan) olunmuş və aşkar olunan metastazları kiçik ölçüdə olan gənc yaşlı xəstələrdə daha yüksəkdir. İkincili şiş ocağının mövcud olması faktı müəyyən olunduqda və onun yerləşdiyi yer təyin edildikdə, xəstəliyin gedişi ilə bağlı proqnoz bu metastazın sümüyə və yaxud ağciyərlərə nüfuz etməsindən asılıdır [199]. Sümük metastazları olan xəstələrdə xəstəliyin gedişi ilə bağlı proqnoz bir qayda olaraq, ağırdır, çünki, bu cür metastazlar aşkar olunma anında orta hesabla iri ölçülü olurlar [199-201]. PET aparılması zamanı ^{18}FDQ -ni fəal şəkildə toplanan iri metastazlar bir qayda olaraq, yodu praktiki olaraq zəbt etmərlər və müvafiq olaraq ^{131}I müalicəsinə də tabe olurlar. Bu fakt metastazların tiplərinin kliniki proqnostik təsnifat prinsiplərinin düzgünlüyünü təsdiq edir [185]. Aşkar olunanda metastazın ölçüsünün kiçik olmasının əhəmiyyətliyi, onlarda hətta UM-in mövcud olması ilə bağlı faktların olmaması ilə qanda TQ-nin müəyyən olunan miqdarda olması ilə qalxanabənzər vəzi xərcənginə görə əməliyyat olunmuş bütün xəstələrdə ^{131}I -müalicəsinin (100 mKi az olmayan ^{131}I -nin yeri-

dilməsi ilə) mütləq qaydada tətbiq olunmasının əsasını təşkil etmişdir [205].

¹³¹I-müalicəsinin fəsadları

¹³¹I-müalicəsi zamanı ürək bulanması, sialoadenit, dadbilmə hissiyatının itirilməsi kimi kəskin yan təsirlər müşahidə olunur. Onlara tez-tez rast gəlinir, lakin nadir hallarda onlar ağır şəkil alır və tezliklə yox olurlar. Adətən, radiasiyalı tireoidit yüngül olur, lakin, əgər qalxanabənzər vəzinin qalığı kifayət qədər böyükdürsə, o zaman xəstə ağrı hiss edə bilər. Belə olan hallarda bir neçə gün ərzində qlükokortikoidlərin tətbiqi tövsiyə olunur. Baş və onurğa beynində metastazlar, eləcə də, TSH ilə stimulyasiyadan və ya ¹³¹I müalicəsindən sonra traxeya yaxınlığındakı nahiyədə mövcud olan metastazlar şişərək, ətraf toxumaları və orqanları basa bilər. ¹³¹I ilə müalicədən sona xəstələrin 5-10%-də ağızda quruluq yaranır və tüpürcək axacaqlarının obstruksiyası müşahidə olunur [206, 207]. Ağciyərlərin radiasiyalı fibrozu ¹³¹I ilə müalicənin ən ağır fəsadlarından biridir. O, bir qayda olaraq, ağciyərlərində diffuz metastazları olan xəstələrdə meydana çıxır. Həddən artıq böyük dozalarda (> 150 mKi), çox qısa fasilələrlə (3 aydan az) təkrar ¹³¹I yeridilməsi ölümə səbəb ola bilər.

¹³¹I ilə müalicə hamilə qadınlar üçün əks göstərişə malikdir. Kişilərdə bu müalicədən sonra spermatogenezin keçici zəifləməsi [208], qadınlarda isə - ovulyasiya tsiklinin keçici pozğunluğu müşahidə olunur. Hal-hazırda ¹³¹I ilə müalicəyə məruz qalmış uşaq xəstələrin genetik statusuna böyük diqqət yetirirlər. Xoşbəxtlikdən, bu sahədə sübuta yetirilmiş yeganə fakt hamilə qalmazdan bir il əvvəl ¹³¹I ilə müalicəyə məruz qalmış qadınlarda uşaqsalma tezliyinin artmasından ibarətdir [209]. Beləliklə, hamilə qalma yaşında olan qadınlara ¹³¹I ilə müalicənin bitməsindən ən azı bir il sonra hamilə qalmamağı tövsiyə etmək lazımdır. Natrium levoteroksin ilə adekvat müalicə almış qadınlarda hamilələyin qalxanabənzər vəzi şişlərinin artım sürətinə təsir göstərməsi faktı yoxdur. Əgər levotiroksin ilə adekvat müalicə almış qadında

hamiləlik baş verərsə, onun aşkar olunmasından dərhal sonra bu preparatın dozasını 30% artırmaq lazımdır və hamiləliyin birinci yarısı ərzində qan zərdabında TSH səviyyəsini hər ay təyin etmək gərəkdir [210]. Əgər hamilə qadının qanında TSH səviyyəsinin artıq olduğu aydınlaşdırılırsa, o zaman levotiroksinin dozasını əlavə olaraq artırmaq lazımdır.

¹³¹I ilə müalicənin təkrar seansları zamanı sümük metastazlarından əziyyət çəkən və əlavə olaraq şüa müalicəsi alan xəstələrdə, əksər hallarda, zəif nəzərə çarpan pansitopeniya inkişaf edir. Yeridilən ¹³¹I-in ümumi dozası həddən artıq böyük olduqda (> 500 mKi), xüsusilə də yanaşı aparılan şüa terapiyası fonunda, xərçəngin solid formalarının və ya leykemiyanın inkişafı riski dəqiq artır [211].

Qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoması

Qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoması səbəbindən lokal metastazlar aşkar edilən xəstələrdə UM aşkar olunmasına yönəlmiş ümumi müayinənin aparılması tövsiyə olunur. Əgər mümkündürsə, aşkar olunmuş bütün metastazlar cərrahi yolla aradan qaldırılır və daha sonra şüa terapiyası kursu təyin olunur.

Qalxanabənzər vəzinin medulyar karsinoması zamanı, UM əksər hallarda çox ocaqlı xarakter daşıyır və eyni zamanda bir neçə orqanda aşkar olunur. Bu şiş tez-tez qaraciyərə, ağciyərlərə və sümüklərə metastazlar verir. Xoşbəxtlikdən, metastazlar asta tempə inkişaf edir və onların mövcud olması zamanı xəstələr onillərlə yaşayırlar. Bir qayda olaraq, şiş əleyhinə sistemli kimyəvi müalicə az effektiv olur və onu ikincili yenitörəmələrin sürətlə inkişafı müşahidə olunduqda təyin edirlər [212]. Adətən, məsələn, diareya zamanı simptomatik müalicə tövsiyə olunur. Qaraciyərə metastazlar zamanı adriamisin vasitəsilə onların kimyəvi embolizasiyasına cəhd etmək olar. Bu üsulun yüksək terapeutik effektivliyinə işarə edən məlumatlar mövcuddur: onun istifadə olunması qaraciyərin zədələnməsinin kliniki şəklinin zəifləməsinə və ikincili şişin həcmnin azalmasına gətirib çıxarır [213]. Hazırda qalxa-

nabənzər vəzinin medulyar karsinomalarının metastazlarının parçalanması üçün RET-protoonkogenə və digər tirozinkinazalara təsir göstərən preparatları sınaqdan keçirirlər. İlkən nəticələr olduqca ümidverici olsa da, əlavə kliniki müşahidələrin həyata keçirilməsini tələb edirlər [204].

ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

1. Mortensen J.D., Woolner L.B., Bennett W.A. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1955. – Vol. 15. – P. 1270-1280.
2. Tan G.H., Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 126. – P. 226-231.
3. Hegedus L., Bonnema S.J., Bennedbaek F.N. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24. – P. 102-132.
4. Bignell G.R., Canzian F., Shayeghi M. et al. Familial non-toxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61. – P. 1123-1130.
5. Capon F., Tacconelli A., Giardina E. et al. Mapping a dominant form of multinodular goiter to chromosome Xp22 // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 67. – P. 1004-1007.
6. Abs R., Stevenaert A., Beckers A. Autonomously functioning thyroid nodules in a patient with a thyrotropin-secreting pituitary adenoma: possible cause-effect relationship // *Eur. J. Endocrinol.* - 1994. – Vol. 131. – P. 355-358.
7. Salvi M., Fukazawa H., Bernard N. et al. Role of auto-antibodies in the pathogenesis and association of endocrine

- autoimmune disorders // *Endocr. Rev.* – 1988. – Vol. 9. – P. 450-466.
8. Van Sande J., Parma J., Tonacchera M. et al. Genetic basis of endocrine disease. Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – Vol. 80. – P. 2577-2585.
 9. Krohn K., Fuhrer D., Bayer Y. et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26. – P. 504-524.
 10. Gartner R., Dugrillon A., Bechtner G. Evidence that iodolactones are the mediators of growth inhibition by iodine on the thyroid. *Acta Med Austriaca.* 1996; 23(1–2):47–51.
 11. Apel R.L., Ezzat S., Bapat B.V. et al. Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter // *Diagn. Mol. Pathol.* – 1995. – Vol. 4. – P. 113-121.
 12. Foley T.P. Goiter in adolescents // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1993. – Vol. 22. – P. 593-606.
 13. Glinioer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 18. – P. 133-152.
 14. Hennemann G. Goiter and pregnancy: a new insight into an old problem: comment // *Thyroid.* – 1992. – Vol. 2. – P. 71-72.
 15. Alexander E.K., Hurwitz S., Heering J.P. et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 138. – P. 315-318.
 16. Frates M.C., Benson C.B., Charboneau J.W. et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement // *Radiology.* – 2005. – Vol. 237. – P. 794-800.

17. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. – 2006. – Vol. 16. – P. 1-33.
18. Papini E., Guglielmi R., Bianchini A. et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 1941-1946.
19. Blum M., Rothschild M. Improved nonoperative diagnosis of the solitary «cold» thyroid nodule: surgical selection based on risk factors and three months of suppression // *JAMA*. – 1980. – Vol. 243. – P. 242-245.
20. Okamoto T., Yamashita T., Harasawa A. et al. Test performances of three diagnostic procedures in evaluating thyroid nodules: physical examination, ultrasonography and fine needle aspiration cytology // *Endocr. J.* – 1994. – Vol. 41. – P. 243-247.
21. Biondi B., Palmieri E.A., Filetti S. et al. Mortality in elderly patients with subclinical hyperthyroidism // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 799-800.
22. Elisei R., Bottici V., Luchetti F. et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 163-168.
23. Marx S.J. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2 // *Nat. Rev. Cancer*. – 2005. – Vol. 5. – P. 367-375.
24. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 5658-5671.

25. Zingrillo M., Torlontano M., Chiarella R. et al. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study // *Thyroid*. – 1999. – Vol. 9. – P. 763-767.
26. Новосад С. В., Рогова М. О., Петунина Н. А. Современные прогностические модели стратификации риска рака щитовидной железы // *Доктор.Ру*. 2016. № 8 (125) — № 9 (126). С. 52–56.
27. Tessler F. N. et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee // *Journal of the American College of Radiology*. – 2017. – Т. 14. – №. 5. – С. 587-595.
28. Price D.C. Radioisotopic evaluation of the thyroid and the parathyroids // *Radiol. Clin. North Am.* – 1993. – Vol. 31. – P. 991-1015.
29. Meller J., Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2002. – Vol. 29 (suppl. 2). – P. S425-S438.
30. Hamburger J.I. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 79. – P. 335-339.
31. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1997. – Vol. 26. – P. 777-800.
32. Hales M.S., Hsu F.S. Needle tract implantation of papillary carcinoma of the thyroid following aspiration biopsy // *Acta Cytol.* – 1990. – Vol. 34. – P. 801-804.
33. Mikosch P., Gallowitsch H.J., Kresnik E. et al. Value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid

- nodules in an endemic goitre area // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2000. – Vol. 27. – P. 62-69.
34. DeMicco C., Vasko V., Garcia S. et al. Fine needle aspiration of thyroid follicular neoplasm: diagnostic use of thyroid peroxidase immunochemistry with monoclonal antibody 47 // *Surgery.* – 1994. – Vol. 116. – P. 1031-1034.
 35. Mills L.J., Poller D.N., Yiangou C. Galectin-3 is not useful in thyroid FNA // *Cytopathology.* – 2005. – Vol. 16. – P. 132-138.
 36. Carpi A., Nicolini A. The role of large-needle aspiration biopsy in the preoperative selection of palpable thyroid nodules: a summary of principal data // *Biomed. Pharmacother.* - 2000. – Vol. 54. – P. 350-353.
 37. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitation and effect// *Mayo Clinic Proc.*-1994.- Vol.69.-P.44-49.
 38. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology // *Thyroid.* 2009. Vol. 19(11). P. 1159–1165.
 39. Нечаева О.А., Бавыкина Л.Г., Глазков А.А., Бритвин Т.А. Опыт применения системы Bethesda в оценке результатов тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований щитовидной железы. *Русский Медицинский Журнал* №1(1) 27.02.2018,с.23-27.
 40. Edmund S. Cibas, MD, and Syed Z. Ali, MD. “The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology” *Am J Clin Pathol.* 2009. 132. 658-665.
 41. Jerome M. Hershman. “The Bethesda System for Reporting thyroid cytopathology is Effective for clinical Management of Thyroid Nodules” *Clin Thyroidol.* 2013. 25:16-17.

42. Ross D.S. Thyroid hormone suppressive therapy of sporadic non-toxic goiter // *Thyroid*. – 1992. – Vol. 2. – P. 263-269.
43. Berghout A., Wiersinga W.M., Drexhage H.A. et al. Comparison of placebo with levotiroksinealone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goiter // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336. – P. 193-197.
44. Castro M.R., Caraballo P.J., Morris J.C. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 7. – P. 4154-4159.
45. Wemeau J.L., Caron P., Schwartz C. et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 4928-4934.
46. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA*.-2004.-Vol.291.P.228-238.
47. Biondi B., Palmieri E.A., Klain M. et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 152. – P.1-9.
48. Grussendorf M., Reiners C., Paschke R., Wegscheider K., on behalf of the LISA investigators. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:2786–95.
49. Wilders-Truschnig M.M., Warnkross H., Leb G. The effect of treatment with levothyroxine or iodine on thyroid size and thyroid growth stimulating immunoglobulins in endemic

- goiter patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1993; 39(3):281-286.
50. Ghaznavi S., Lithgow K., Agrawal V., Paschke R. Nontoxic Goiter. *Encyclopedia Of Endocrine Diseases*. 2018; 524-528. doi: 10.1016/b978-0-12-801238-3.96012-4.
 51. . Berghout A., Wiersinga W.M., Drexhage H.A. et al. The long-term outcome of thyroidectomy for sporadic nontoxic goiter // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1989. – Vol. 31. – P. 193-199.
 52. Agerback H., Pilegaard H.K., Watt-Boolsen S. et al. Complications of 2,028 operations for benign thyroid disease // *Ugeskr. Laeger.* – 1988. – Vol. 150. – P. 533-536.
 53. Bistrup C., Nielsen J.D., Gregersen G. et al. Preventive effect of levothyroxine in patients operated for nontoxic goitre: a randomized trial of one hundred patients with nine years followup // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1994. – Vol. 40. – P. 323-327.
 54. Bonnema S.J., Nielsen V.E., Hegedus L. Long-term effects of radioiodine on thyroid function, size and patient satisfaction in non-toxic diffuse goiter // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 150. – P. 439-445.
 55. Wesche M.F.T., Tiel-V Buul M.C.C., Lips P. et al. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic non-toxic goiter // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 998-1005.
 56. Manders J.M.B., Corstens F.H.M. Radioiodine therapy of euthyroid multinodular goiters// *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2002. – Vol. 29 (suppl. 2). – P. S466-S540.
 57. Nygaard B., Faber J., Hegedus L. Acute changes in thyroid volume and function following ¹³¹I therapy of multinodular

- goiter // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1994. – Vol. 41. – P. 715-718.
58. Holm L.E., Hall P., Wiklund K. et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism // *J. Natl Cancer Inst.* – 1991. – Vol. 83. – P. 1072-1077.
 59. Huysmans D.A., Nieuwlaat W.A., Erdtsieck R.J. et al. Administration of a single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodide uptake in non-toxic nodular goiter // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 3592-3596.
 60. Schlumberger M.J. Papillary and follicular thyroid carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 297-306.
 61. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1447-1463.
 62. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154. – P. 783-803.
 63. Hedinger C., Williams E.D., Sobin L.H. Histological typing of thyroid tumours. – 2nd ed. – N 11. – *International Histological Classification of Tumours, World Health Organization.* – New York: Springer-Verlag, 1988. – P. 1-20.
 64. Rosai J., Carganio M.L., Delellis R.A. Tumors of the Thyroid Gland. – Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
 65. Beahrs O.H., Henson D.E., Hutter R.V.P. et al. Manual for Staging of Cancer. – Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992.

66. American Joint Committee on Cancer. Thyroid // AJCC Cancer Staging Handbook. – 6th ed. – New York: Springer, 2002. – P. 89-98.
67. Schlumberger M., de Vathaire F., Travagli J.P. et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1987. – Vol. 65. – P. 1088-1094.
68. Brierley J., Tsang R., Simpson W.J. et al. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control // Thyroid. – 1996. – Vol. 6. – P. 305-310.
69. Kebebew E., Ituarte P.H., Siperstein A.E. et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems // Cancer. – 2000. – Vol. 88. – P. 1139-1148.
70. Modigliani E., Cohen R., Campos J.M. et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'Étude des Tumeurs à Calcitonine // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 1998. – Vol. 48. – P. 265-273.
71. Leboulleux S., Rubino C., Baudin E. et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 5723-5729.
72. Bisi H., Fernandes V.S., Asato de Camargo R.Y. et al. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma // Cancer. – 1989. – Vol. 64. – P. 1888-1893.

73. Carney J.A., Ryan J., Goellner J.R. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1987. – Vol. 11. – P. 583-592.
74. Gundry S.R., Burney R.E., Thompson N.W. et al. Total thyroidectomy for Hürthle cell neoplasm of the thyroid // *Arch. Surg.* – 1983. – Vol. 118. – P. 529-532.
75. Carcangiu M.L., Bianchi S., Savino D. et al. Follicular Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland: a study of 153 cases // *Cancer.* – 1991. – Vol. 68. – P. 1944-1954.
76. Grant C.S., Barr D., Goellner J.R. et al. Benign Hürthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted? // *World J. Surg.* – 1988. – Vol. 12. – P. 488-494.
77. Chen H., Nicol T.L., Zeiger M.A. et al. Hürthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? // *J. Nucl. Med.* – 1998. – Vol. 34. – P. 1626-1631.
78. Suarez H.G. Genetic alterations in human epithelial thyroid tumours // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1998. – Vol. 48. – P. 531-546.
79. Hay I.D. Papillary thyroid carcinoma // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1990. – Vol. 19. – P. 545-576.
80. Hay I.D., Thompson G.B., Grant C.S. et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients // *World J. Surg.* – 2002. – Vol. 26. – P. 879- 885.
81. Hay I.D., Grant C.S., van Heerden J.A. et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period // *Surgery.* – 1992. – Vol. 112. – P. 1139-1147.
82. Baudin E., Travagli J., Ropers J. et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: The Gustave Roussy Institute experience // *Cancer.* – 1998. – Vol. 83. – P.553-559.

83. Fagin J.A. Molecular pathogenesis // Braverman L.E., Utiger R.D. (eds). *Werner and Ingbar's. The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text.* – 8th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. – P. 886-898.
84. Pierotti M.A., Bongarzone I., Borrello M.G. et al. Cytogenetics and molecular genetics of carcinomas arising from thyroid epithelial follicular cells // *Genes. Chromosom. Cancer.* – 1996. – Vol. 16. – P. 1-14.
85. Fagin J.A. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics. Role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 4264-4266.
86. Herrmann M.A., Hay I.D., Bartlet D.H. et al. Cytogenetic and molecular genetic studies of follicular and papillary thyroid cancers // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 88. – P. 1596-1603.
87. Williams E.D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident // *Nat. Rev.* – 2002. – Vol. 2. – P. 543-549.
88. Vasko V., Ferrand M., Di Cristofaro J. et al. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2745-2752.
89. Ciampi R., Knauf J.A., Kerler R. et al. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. — P. 20-23.
90. Melillo R.M., Castellone M.D., Guarino V. et al. The RET/PTC-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1069-1081.

91. Choi S., Park H., Kang M., Lee D., Lee K., Lee H. et al. The relationship between the BRAF V600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma and clinicopathologic factors. *World J. Surg. Oncol.* 2013; 11: 291.
92. Trovisco V., Soares P., Sobrinho-Simoes M. B-RAF mutations in the etiopathogenesis, diagnosis, and prognosis of thyroid carcinomas. *Hum. Pathol.* 2006; 37: 781–6.
93. Kebebew E., Weng J., Bauer J., Ranvier G., Clark O.H., Duh Q.Y. et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann. Surg.* 2007; 246: 466–470.
94. Nikiforova M., Kimura E., Gandhi M., Biddinger P., Knauf J., Basolo F. et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(11): 5399–404.
95. Xing M., Westra W., Tufano R., Cohen Y., Rosenbaum E., Rhoden K. et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(12): 6373–79.
96. Lupi C., Giannini R., Ugolini C., Proietti A., Berti P., Minuto M. et al. Extensive clinical experience. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(11): 4085–90.
97. Basolo F., Torregrossa L., Giannini R., Miccoli M., Lupi C., Sensi E. et al. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: Analysis of 1060 cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(9): 4197–205.

98. Ahn D., Park J.S., Sohn J.H., Kim J.H., Park S.K., Seo A.N. et al. BRAF V600E mutation does not serve as a prognostic factor in Korean patients with papillary thyroid carcinoma. *Auris. Nasus Larynx*. 2012; 39: 198–203.
99. Puxeddy E., Moretti S., Elisei R., Romei C., Pascucci R., Martinelli M. BRAF V599E mutation is the leading genetic event in adult sporadic papillary thyroid carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(5): 2414–20.
100. Liu R., Chen Y., Chou F., Li C., Wu W., Tsai P. et al. No correlation between BRAF V600E mutation and clinic-pathological features of papillary thyroid carcinomas in Taiwan. *Clin. Endocrinol.* 2005; 63: 461–66.
101. Ito Y., Miyauchi A. Prognostic factors of papillary and follicular carcinomas in Japan based on data of Kuma hospital. *J. Thyroid Res.* 2012; Article ID 973497.
102. Barbaro D., Incensati R.M., Materazzi G., Boni G., Grosso M., Panicucci E. et al. The BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer with positive or suspected pre-surgical cytological finding is not associated with advanced stages or worse prognosis. *Endocrine.* 2014; 45(3): 462–8.
103. Sturgeon C., Clark O.H. Familial non-medullary thyroid cancer // *Thyroid.* – 2005. – Vol. 15. – P. 588-593.
104. Harach H.R. Familial non-medullary thyroid neoplasia // *Endocr. Pathol.* – 2002. – Vol. 12. – P. 97-112.
105. Schlumberger M., Lacroix L., Russo D. et al. Defects in iodine metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients // *Nat. Clin. Pract. Endocrin. Metab.* – 2007. – Vol. 3. – P. 260-269.
106. Lacroix L., Pourcher T., Magnon C. et al. Expression of the apical iodide transporter in human thyroid tissues: a compa-

- risson study with other iodide transporters // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 1423-1428.
107. Mitchell J.C., Parangi S. Angiogenesis in benign and malignant thyroid disease // *Thyroid.* – 2005. – Vol. 15. – P. 494-510.
 108. Colonna M., Grosclaude P., Remontet L. et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997) // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 38. – P. 1762-1768.
 109. Shattuck T.M., Westra W.H., Ladenson P.W. et al. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal thyroid carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2406-2412.
 110. Zimmerman D., Hay I.D., Gough I.R. et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1,039 patients conservatively treated at one institution during three decades // *Surgery.* – 1988. – Vol. 104. – P. 1157-1166.
 111. Kukkonen S.T., Haapiainen R.K., Fransila K.O. et al. Papillary thyroid carcinoma: the new, age-related TNM classification system in a retrospective analysis of 199 patients // *World J. Surg.* – 1990. – Vol. 14. – P. 837-842.
 112. Grant C.S., Hay I.D., Gough I.R. et al. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? // *Surgery.* – 1988. – Vol. 104. – P. 954-962.
 113. Hay I.D., Grant C.S., Taylor W.F. et al. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system // *Surgery.* – 1987. – Vol. 102. – P. 1088-1095.

114. Tsang R.W., Brierley J.D., Simpson W.J. et al. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma // *Cancer*. – 1998. – Vol. 82. – P. 375-388.
115. DeGroot L.J., Kaplan E.L., McCormick M. et al. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 71. – P. 414-424.
116. Shah J.P., Loree T.R., Dharker D. et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland // *Am. J. Surg.* – 1992. – Vol. 164. – P. 658-661.
117. Akslen L.A., Livolsi V.A. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88. – P. 1902-1908.
118. Hay I.D., Bergstralh E.J., Goellner J.R. et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989 // *Surgery*. – 1993. – Vol. 114. – P. 1050-1058.
119. Brierley J.D., Panzarella T., Tsang R.W. et al. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome: thyroid carcinoma as an example // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79. – P. 2414-2423.
120. Carcangiu M.C., Zempi G., Rosai J. Poorly differentiated («insular») thyroid carcinoma: a reinterpretation of Langerhans «wuchernde Struma» // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1984. – Vol. 8. — P. 655-668.
121. Sobrinho-Simoes M. Mixed medullary and follicular carcinoma of the thyroid // *Histopathology*. – 1993. – Vol. 23. – P. 187-189.

122. Grebe S.K.G., Hay I.D. Follicular thyroid cancer // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 24. – P. 761-801.
123. Livolsi V.A., Asa S.L. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland // *Thyroid.* – 1994. – Vol. 4. – P. 233-236.
124. Livolsi V.A., Merino M.J. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of the thyroid // *Pathol. Annu.* – 1994. – Vol. 29. – P. 99-120.
125. Chevillard S., Ugolin N., Vielh P. et al. Gene expression profiling of differentiated thyroid neoplasms: diagnostic and clinical implications // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 6586-6597.
126. Cerutti J.M., Delcelo R., Amadei M.J. et al. A preoperative diagnostic test that distinguishes benign from malignant thyroid carcinoma based on gene expression // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113. – P. 1234-1242.
127. Barden C.B., Shister K.W., Zhu B. et al. Classification of follicular thyroid tumors by molecular signature: results of gene profiling // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1792-1800.
128. Weber F., Shen L., Aldred M.A. et al. Genetic classification of benign and malignant thyroid follicular neoplasia based on a three-gene combination // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 2512-2521.
129. Ishimaru Y., Fukuda S., Kurano R. et al. Follicular thyroid carcinoma with clear cell change showing unusual ultrastructural features // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1988. – Vol. 12. – P. 240-246.
130. Roque L., Rodrigues R., Pinto A. et al. Chromosome imbalance in thyroid follicular neoplasms: a comparison between

- adenomas and carcinomas // *Genes. Chromosom. Cancer.* – 2003. – Vol. 36. – P. 292-302.
131. Kroll T.G., Sarraf P., Pecciarini L. et al. PAX8-PPAR γ 1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma // *Science.* – 2000. – Vol. 289. – P. 1357-1360.
132. Powell G.J., Wang X., Allard B.L. et al. The PAX8/PPAR gamma fusion oncoprotein transforms immortalized human thyrocytes through a mechanism probably involving wild-type PPAR gamma inhibition // *Oncogene.* – 2004. – Vol. 23. – P. 3634-3641.
133. Nikiforova M.N., Lynch R.A., Biddinger P.W. et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2318-2326.
134. Watson R.G., Brennan M.D., Goellner J.R. et al. Invasive Hürthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management // *Mayo Clin. Proc.* – 1984. – Vol. 59. – P. 851-855.
135. Paul S.J., Sisson J.C. Thyrotoxicosis caused by thyroid cancer // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1990. – Vol. 19. – P. 593-612.
136. Grebe S.K.G., Hay I.D. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations // *Surg. Oncol. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 5. – P. 43-63.
137. van Heerden J.A., Hay I.D., Goellner J.R. et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a non-threatening malignancy // *Surgery.* – 1992. – Vol. 112. – P. 1130-1136.
138. Mueller-Gaertner H.W., Brzac H.T., Rehpenning W. Prognostic indices for tumor relapse and tumor mortality in

- follicular thyroid carcinoma // *Cancer*. – 1991. – Vol. 67. – P. 1903–1908.
139. Cady R., Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma // *Surgery*. – 1985. – Vol. 98. – P. 1171-1176.
 140. Shaha A.R., Loree T.R., Shah J.P. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid // *Surgery*. – 1995. – Vol. 118. – P. 1131-1138.
 141. Emerick G.T., Duh Q.Y., Siperstein A.E. et al. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma // *Cancer*. – 1993. – Vol. 72. – P. 3287–3294.
 142. Davis N.L., Bugis S.D., McGregor G.I. et al. An evaluation of prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer // *Am. J. Surg.* – 1995. – Vol. 170. – P. 476-480.
 143. d'Avanzo A., Ituarte P., Treseler P. et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome // *Thyroid*. – 2004. – Vol. 14. – P. 453-458.
 144. McIver B., Hay I.D., Giuffrida D.F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution // *Surgery*. – 2001. – Vol. 130. – P. 1028-1034.
 145. De Crevoisier R., Baudin E., Bachelot A. et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 60. – P. 1137-1143.
 146. Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H. et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103. – P. 1330-1335.

147. Leboulleux S., Baudin E., Travagli J.P. et al. Medullary thyroid carcinoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2004. – Vol. 61. – P. 299-310.
148. Machens A., Niccoli-Sire P., Hoegel J. et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1517-1525.
149. Skinner M.A., Moley J.A., Dilley W.G. et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1105-1113.
150. Moley J.F., DeBenedetti M.K. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma. Recommendations for extent of node dissection // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 6. – P. 880-888.
151. Scollo C., Baudin E., Travagli J.P. et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2070-2075.
152. Thieblemont C., Mayer A., Dumontet C. et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 105-111.
153. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – P. 1361-1392.
154. Hay I.D., Bergstralh E.J., Grant C.S. et al. Impact of primary surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor-node-metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1940 through 1989 // *Surgery*. – 1999. – Vol. 126. – P. 1173-1181.
155. Hartl D.M., Travagli J.P., Leboulleux S. et al. Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal

- nerve paralysis after thyroid surgery // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 3084-3088.
156. Schneider A.B., Sarne D.H. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasm after exposure to radiation // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 1. – P. 82-91.
157. Rubino C., Cailleux A.F., Abbas M. et al. Characteristics of follicular cell-derived thyroid carcinomas occurring after external radiation exposure: results of a case control study nested in a cohort // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – P. 299-304.
158. Pacini F., Schlumberger M., Harmer C. et al. Post-surgical use of radioiodine (¹³¹I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 153. – P. 651-659.
159. Maxon H.R., Thomas S.R., Hertzberg V.S. et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1983. – Vol. 309. – P. 937-941.
160. Eustatia-Rutten C.F.A., Smit J.W.A., Romijn J.A. et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2004. – Vol. 61. – P. 61-74.
161. Toubeau M., Touzery C., Arveux P. et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (¹³¹I) ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer // *J. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 45. - P. 988-994.

162. Lassman M., Luster M., Hanscheid H. et al. The impact of I-131 diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants // *J. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 45. – P. 619-625.
163. Postgard P., Jimmelmán J., Lindencrona U. et al. Stunning of iodine transport by (131)I irradiation in cultured thyroid epithelial cells // *J. Nucl. Med.* – 2002. – Vol. 43. – P. 828-834.
164. Cailleux A.F., Baudin E., Travagli J.P. et al. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 175-178.
165. Schlumberger M., Berg G., Cohen O. et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 50. – P. 105-112.
166. Bal C.S., Kumar A., Pant G.S. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 1666-1673.
167. Sawka A.M., Thepamongkhon K., Brouwers M. et al. A systemic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 3668-3676.
168. Pacini F., Ladenson P.W., Schlumberger M. et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 926-932.

169. Farahati J., Reiners C., Stuschke M. et al. Differentiated thyroid cancer: impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4) // *Cancer*. – 1996. – Vol. 77. – P. 172-180.
170. Biondi B., Filetti S., Schlumberger M. Thyroid hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 1. - P. 32-40.
171. Frasoldati A., Pesenti M., Gallo M. et al. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Cancer*. – 2003. – Vol. 97. – P. 90-96.
172. Pacini F., Molinaro E., Castagna M.G. et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 3668-3673.
173. Torlontano M., Attard M., Crocetti U. et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 3402-3407.
174. Pacini F., Fugazzola L., Lippi F. et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – Vol. 74. – P. 1401-1404.
175. Arturi F., Russo D., Giuffrida D. et al. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. - Vol. 82. – P. 1638-1641.
176. Chiovato L., Latrofa F., Braverman L.E. et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete

- removal of thyroid antigens // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 346-351.
177. Balogh Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // *Thyroid.* – 2003. – Vol. 13. – P.3-126.
178. Bachelot A., Cailleux A.F., Klain M. et al. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – P. 707-711.
179. Haugen B.R., Pacini F., Reiners C. et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 3877-3885.
180. Pacini F., Capezzone M., Elisei R. et al. Diagnostic ¹³¹-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 1499-1501.
181. Baudin E., Do Cao C., Cailleux A.F. et al. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal in thyroid cancer patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 1107-1111.
182. Pacini F., Agate L., Elisel R. et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic ¹³¹I whole-body scan: comparison of patients treated with high ¹³¹I activities versus untreated patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 4092-4097.

183. Dietlen M., Scheidhauer K., Voth E. et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1997. – Vol. 24. – P. 1342-1348.
184. Chin B.B., Patel P., Cohade C. et al. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 91-95.
185. Robbins R.J., Wan Q.W., Grewal R.K. et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F] fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 498-505.
186. Cooper D.S., Specker B., Ho M. et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry // *Thyroid.* – 1998. – Vol. 8. – P. 737-744.
187. van Heerden J.A., Grant C.S., Gharib H. et al. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma // *Ann. Surg.* – 1990. – Vol. 212. – P. 395-400.
188. Pellegriti G., Leboulleux S., Baudin E. et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 88. – P. 1537-1542.
189. Kebebew E., Kikuchi S., Duh Q.Y. et al. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 135. – P. 895-901.

190. Mirallie E., Vuillez J.P., Bardet S. et al. High frequency of bone/bone marrow involvement in advanced medullary thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 779-788.
191. Dromain C., de Baere T., Lumbroso J. et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 70-78.
192. Gourgiotis L., Sarlis N.J., Reynolds J.C. et al. Localization of medullary thyroid carcinoma metastasis in a multiple endocrine neoplasia type 2A patient by 6-(F-18)-fluorodopamine positron emission tomography // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 637-641.
193. Kouvaraki M.A., Lee J.E., Shapiro S.E., Sherman S.I. et al. Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma // *Surgery.* – 2004. – Vol. 136. – P. 1183-1191.
194. Pacini F., Cetani F., Miccoli P. et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine // *World J. Surg.* – 1994. – Vol. 18. – P. 600-604.
195. Travagli J.P., Cailleux A.F., Ricard M. et al. Combination of radioiodine (¹³¹I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 2675-2680.
196. Dupuy D.E., Monchik J.M., Decrea C. et al. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy // *Surgery.* – 2001. – Vol. 130. – P. 971-977.

197. Lewis B.D., Hay I.D., Charboneau J.W. et al. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma // *Am. J. Radiol.* – 2002. – Vol. 178. – P. 301-306.
198. Ruegamer J.J., Hay I.D., Bergstralh E.J. et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1988. – Vol. 63. – P. 960-967.
199. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 2892-2899.
200. Casara D., Rubello D., Saladini G. et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables // *J. Nucl. Med.* – 1993. – Vol. 34. – P. 1626-1631.
201. Bernier M.O., Leenhardt L., Hoang C. et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1568-1573.
202. Koong S., Reynolds J., Movius E. et al. Lithium as a potential adjuvant to ¹³¹I therapy of metastatic, well-differentiated thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 912-916.
203. Sgouros G., Kolbert K.S., Sheikh A. et al. Patient specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software // *J. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1366-1372.

204. Baudin E., Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 148-156.
205. Schlumberger M., Mancusi F., Baudin E. et al. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels // *Thyroid.* – 1997. – Vol. 7.-P. 273-276.
206. Kloos R.T., Duvuuri V., Jhiang S.M. et al. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 5817-5820.
207. Mandel S.J., Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands // *Thyroid.* – 2003. – Vol. 13. – P. 265-271.
208. Pacini F., Gasperi M., Fugazzola L. et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine // *J. Nucl. Med.* – 1994. – Vol. 35. – P. 1418-1422.
209. Schlumberger M., de Vathaire F., Ceccarelli C. et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients // *J. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 37. – P. 606-612.
210. Alexander E.K., Marqusee E., Lawrence J. et al. Timing and magnitude of increase in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 241-249.
211. Rubino C., De Vathaire F., Dottorini M.E. et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 89. – P. 1638-1644.
212. Nocera M., Baudin E., Pellegriti G. et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-

- dacarbazine. Groupe d'Étude des Tumeurs a Calcitonine (GETC) // Br. J. Cancer. – 2000. – Vol. 83. – P. 715-718.
213. Fromigué J., De Baere T., Baudin E. et al. Chemoembolization for liver metastases from mesullary thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 2496-2499.

IX FƏSİL

TİREOİDİTLƏR (XBT E06)

9.1. KƏSKİN TİREOİDİT (E06.0)

Kəskin tireoidit (kəskin irinli tireoidit, bakterial tireoidit) - bakterial infeksiya səbəbindən törənmiş - QV kəskin iltihabidir.

Kəskin irinsiz tireoidit QV şüa təsiri (radiyodterapiyası), travmalar və ya QV qansızma nəticəsində əmələ gələn iltihabi xəstəlikdir.

Kəskin tireoidit - nadir xəstəlikdir. QV bütün patologiyalarının strukturunda yayılması 0,1-0,7% təşkil edir [1,2,3]. 20-40 yaşlarında xəstəlik 8% hallarda rast gəlir, qalan 92% - uşaqlarda təsadüf olunur [4,5]. Kişilərdə və qadınlarda xəstəliyin rast gəlmə ehtimalı bərabərdir.

Böyüklərdə kəskin tireoidit əsasən bakterial mikroorqanizmlər, əsasən: Staphylococcus aureus, Streptococcus hemolytica, Streptococcus pneumoniae və ya anaerob streptokokklar, onlara 80%, bəzən daha çox hallarda rast gəlir. Böyüklərə nisbətən uşaqlarda çox zaman α - və β -hemolitik streptokokklar və müxtəlif anaeroblar aşkar olunur.

Həmçinin qarışıq patoloji mikroorqanizmlər də aşkar olunur [1, 2, 3]. Xəstəlik çox zaman keçirilmiş kəskin infeksiyon QBB-orqanları (tonzillitlər, sinusitlər, otitlər) və pnevmoniya xəstəliklərindən sonra baş verir). İnfeksiya hematogen və ya limfogen yolla və ya infeksiyanın travma ya da yaralanmalar nəticəsində birbaşa QV düşməsi nəticəsində baş verir. QV bir payının zədələnməsi üstünlük təşkil edir. QV-də iltihabi proses bütün mərhələləri keçir: alterasiya, eksudasiya, proliferasiya.

Kəskin irinli tireoiditin simptomları klinik üçlük ilə təzahür edir:
- hipertermiya ($39-40^{\circ}$ C), hektik xarakterli temperatur əyrisi ilə;

- ağrı sindromu ilə qalxanvari vəzin həcmi böyüyür, ağrılı olur, ağrı çənəyə, qulağa, zədələnmiş tərəfdən çiyinə irradiasiya edir;

- boyunda iltihabın lokal təzahürü aşkar olunur (qızartı, şişkinlik, palpasiyada, başı döndərdikdə, udma zamanı ağrı). Absesləşdikdə fluktuasiya ocağı aşkar olunur.

Kəskin irinsiz tireoiditdə əsas klinik şikayətlər: müxtəlif intensivli ağrı sindromu, boyunda diskomfort hissiyyatlar, tireotoksikoz simptomları aşkar olunur [1-3, 6-8].

Diagnostikası:

- Kəskin tireoiditə şübhə olduqda keçirilmiş kəskin infeksiya prosesi, şüa terapiyasını və ya travmaları aşkara çıxarmaq məqsədilə xəstələrin anamnezini öyrənmək tövsiyə olunur [3,6-8].

- Kəskin irinli tireoiditdə qanın ümumi analizində (QÜA) leykopoezin neytrofil zəncirinin hesabına, leykositlərin səviyyəsinin əhəmiyyətli şəkildə artması, leykositar formulun sola meyilli olması aşkar olunur. Bundan başqa, xəstəliyin təzahürlərinin nəticəsi olaraq, EÇS artması qeyd olunur [3,6-8]. Kəskin tireoiditli xəstələrdə QV funksiyası nadir hallarda pozulur. Yalnız kütləvi zədələnmədə, QV bütün paylarını əhatə edərsə, tireotoksikoz simptomları aşkar oluna bilər.

- Bütün QV xəstələrinə kəskin tireoiditə şübhə olarsa, USM-nin keçirilməsi vacibdir [1-3,6]. Ultrasəs müayinəsi xəttlə datçikle 7,5-10 Hs tezlikdə aparılır. Həm bir, həm də hər iki pay patoloji prosesə cəlb oluna bilər. Xəstəliyin erkən mərhələsində QV toxumasının exogenliyinin azalması və lokal ödem hesabına, payların konturlarının silinməsi vizualizasiya olunur. Bir qədər gecikmiş mərhələlərdə abses əlamətləri-mayeli geyri-həmcins möhtəviyyətli düzgün olmayan və ya qalınlaşmış kapsullu dairəvi formalı hipoxogen törəmə qeyd olunur. Həmçinin USM boyundakı limfa düyünlərinin reaksiyasını qiymətləndirməyə imkan verir. Boynun - KT, xüsusən xəstəliyin erkən mərhələsində USM-ə nisbətən az informativdir. Absesləşmə zamanı KT prose-

sin yayılmasını, fistulların formalaşmasını və ya varlığını diaqnozlaşdırmağa imkan verir. Mediastinitə və boyun fleqmonasına sübhə yarandıqda, əsas müayinə üsuludur.

- Kəskin irinli tireoidit punksiyalı biopsiyanın təsdiqini tələb etmir. Yalnız mürəkkəb diaqnostik hallarda yarım kəskin tireoidit, anaplastik karsinomada differensial diaqnoz məqsədilə, punksiyalı biopsiya düzgün diaqnozu dəqiqləşdirməyə imkan verir. Yarım kəskin tireoiditdə nəhəng hüceyrələr (polinuklear makrofaqlar), anaplastik karsinomada bədxassəli şiş hüceyrələri aşkar olunur. Kəskin tireoiditdə punksiyalı biopsiyanın əsas rolu - müalicədir. Qeyd etmək lazımdır ki, punksiyalı drenaj yalnız cox böyük olmayan lokal ocaqlarda infeksiyon proses nəticəsində qalxanabənzer vəzin əriməsi paralel olaraq antibakterial və simptomatik terapiya ilə tətbiq olunur [1, 3, 6].

Müalicəsi: Kəskin irinli tireoiditin müalicəsinə mütləq antibakterial müalicə, simptomatik terapiya, USM kontrolu altında punksiyon drenajı və cərrahi müalicə daxildir. Kəskin tireoiditli xəstələrin müalicəsi gecə - gündüz stasionarı şəraitində davam etdirilir [1-3]. Xəstəliyin erkən mərhələsi cərrahi müalicə tətbiq olunmadan müvəffəqiyyətlə müalicə olunur. Əsas müalicəvi preparat geniş spektrli təsirə malik antibiotiklərlə aparılan antibakterial terapiyadır (cefalosporinlər, sintetik penisillinlər, makrolidlər). Həmçinin bu mərhələdə iltihabəleyhinə qeyri-steroid preparatlar sırasından, kəskin intoksikasiya hallarında infuzion-dezintoksikasion terapiyadan və simptomatik müalicədən istifadə olunur.

Kəskin irinsiz tireoiditdə simptomatik müalicədə iltihabəleyhinə qeyri-steroid qrupun preparatlarından, destruktiv tireotoksikoz inkişaf edərsə β -blokatorlar təyin olunur. Qansızmalarda, dekompressiya məqsədilə bəzən USM kontrolu altında aseptik şəraitdə punksiyon drenaj tətbiq olunur [3].

Terapiyanın effektivliyi məqsədilə bədən temperaturunun normallaşması, qanın ümumi analizi və xəstənin vəziyyəti qiymətləndirilir.

Ağırlaşmasına kəskin irinli tireoiditin vaxtında müalicə olunması nəticəsində infeksiyanın yayılması patologiyalarıdır. Belə xəstəliklərə aiddir: mediastinit, boyun fleqmonası, vidaci venaların trombozu, boyun orqanlarının kompressiyası və sepsis.

Proqnoz. müasir diaqnostikada və adekvat müalicədə yaxşıdır. Residivləşən gediş çox zaman uşaq yaşlarında, nadir halda böyüklərdə aşkar olunur. Ağırlaşmış gedişdə proqnoz xəstəliyə etinasızlıqdan irəli gəlir. Ölüm bu zaman 12% təşkil edir. Hipotireoza çıxış çox nadirdir.

9.2. YARIMKƏSKİN TİREOİDİT (E06.1)

Qəbul olunmuşdur ki, yarımkəskin tireoidit (qranulematoz, nəhəng hüceyrəli, de Kerven tireoiditi) düz və ya bilavasitə QV-nin virusla yoluxması ilə əlaqəlidir və çox vaxt yuxarı tənəffüs yollarının virus-respirator zədələnməsindən sonra inkişaf edir [9-11]. Yarımkəskin tireoidit nisbətən nadir xəstəlik olub, ildə əhalinin hər 100 000 nəfərinə 4,9 xəstələnmə tezliyi ilə aşkar olunur, başvermə tezliyinə görə qadınlar üstünlük təşkil edir. Çox zaman orta yaşlılar xəstələnilir, lakin qocalarda da xəstələnmə halları mövcuddur [12, 13]. QV xəstəlikləri strukturunda yarımkəskin tireoiditin payı 1-5% təşkil edir. Payız-qış mövsümündə viruslu xəstəliklərin epidemiyası zamanı xəstələnmə tezliyinin artması qeyd olunur [10, 14]. Yarımkəskin tireoiditin epidemik parotit virusuna yoluxma arasında əlaqə göstərilmişdir. Lakin, ola bilsin ki, o Koksaki virusu, qrip virusu, exovirus və müxtəlif adenoviruslarla yoluxmanın nəticəsi olsun [9]. Yarım kəskin tireoiditə genetik meyillik mövcuddur, beləki, HLA-BW35 olan şəxslərdə xəstələnmə daha yüksəkdir. Xəstəliyin aktiv fazasında xəstənin qanında TPO-ya qarşı anticismlər mövcud ola bilər. Adətən, tezliklə onlar itir, lakin bəzi xəstələrdə tireoid antigenlərə qarşı autoimmun reaksiya uzun illər boyu saxlanılır, bəzən isə yarımkəskin tireoidit autoimmun tireoiditə keçir. Yarımkəskin tireoidit kifayət qədər nadir xəstəlikdir. Qeyri-tipik kliniki

gedişi zamanı, aydın olmayan simptomatikası ilə onu çox vaxt faringitlə səhv salırlar.

Histopatoloji dəyişiklikləri Haşimoto xəstəliyində olduğu kimi deyil. Zədələnmələr adətən ocaq xarakteri daşıyır, ocaqların ölçüsü və onların inkişaf mərhələləri dəyişkəndir. Zədələnmiş follikullar daha çox mononuklear hüceyrələrlə infiltrasiya olunurlar. Follikulyar epitelu hissəvi parçalanır, kolloid xeyli dərəcədə, ya da tamamilə itir, tireositlərin bazal membranın fraqmentliliyi və dublikasiyası müşahidə edilir.

Yarımkəskin tireoidit zamanı QV-nin vəzi toxumalarının strukturdakı patoloji dəyişikliklər müəyyən dərəcədə Haşimoto xəstəliyində olanlara bənzəyirlər. Xarakterik fərq follikulların ifadə olunmuş dağılmasıdır və onlar çox olmayan sayda kolloidlə doldurulmuş törəmə şəklini alırlar. Kolloid interstisiyada da aşkar olunur və burada o, nəhəng hüceyrələrlə əhatə olunur. Vaxt keçdikcə nəhəng hüceyrələrin yığılma yerləri qranulemaları formalaşdırı bilər. Follikulların arasında fibroz sahələri mövcuddur. İnterstisiyada müxtəlif dərəcədə ifadə olunmuş iltihabi reaksiyaların əlamətləri müşahidə edilir. Qeyd etmək lazımdır ki, xəstəlik aradan qaldırıldıqdan sonra vəzi toxumalarının normal strukturu kifayət qədər tez bərpa olunur.

Yarımkəskin tireoiditin əsas xarakterik patofizioloji xüsusiyyətləri tireositlərin apoptozu və follikulların itirilməsinin nəticəsidir. Belə ki, qana düşən tireoqlobulinin, onun yodlaşmış fraqmentlərinin və T_4 -ün səviyyəsi tək zərdabda tireoqlobulinin qatılığının artmasına deyil, hətta sərbəst T_4 -ün qatılığının artmasına da kifayət edir. Sərbəst T_4 -ün qatılığının artması kliniki aşkar tireotoksikozun inkişafına və TSH-ın sintezinin azaldılmasına səbəb ola bilər. QV tərəfindən tutulan radioaktiv yodun səviyyəsi azalır, tireoid hormonların de novo sintezi dayandırılır. Sonralar, vəzi toxumalarında tireoid hormon ehtiyatları tükəndikdə, zərdabda T_4 və T_3 -ün qatılığı azalır və bəzən hipotireoid statusa xas

ölçülərə çatır. TSH-ın səviyyəsi artır. Bəzən TTH-ın qatılığı, autoimmun tireoidit zamanı olduğu kimi, normadan yüksək olur.

Xəstəlikdən sonra remissiya mərhələsinə QV toxumaları tərəfindən radioaktiv yodun tutulması artır və bu zaman onun toxumalarında tireoid hormonların itirilmiş ehtiyatları bərpa olunur. Sintezin normallaşmasına görə tireoid hormonların zərdabdakı səviyyəsi yüksəlir və TSH-ın səviyyəsi normal göstəricilərə qədər azalır.

Kliniki şəkli. QV nahiyəsində tədricən artan ya da gözlənilmədən əmələ gələn ağrı yarımkəskin tireoiditin xarakterik əlamətidir, keçirilmiş virus infeksiyasından 2-3 həftə sonra əmələ gəlir. Qızdırmalı titrətmə xarakterikdir. Az hallarda bədən temperaturu normada qalır. Başın dönməsi və udqunma zamanı ağrı artır, qulaqlara ya da çənəyə keçir. Bu səbəbdən onu bəzən bu orqanların zədələnməsi ilə əlaqələndirirlər. Ağrının olmaması yarımkəskin tireoiditi istisna etmir, çünki ağrısız formasının olması histoloji olaraq sübut olunmuşdur. Yarımkəskin tireoiditin bu tipini kəskin autoimmun tireoiditdən fərqləndirmək lazımdır. Bəzi hallarda səsin batması, udqunmanın pozulması müşahidə olunur. Xəstələr ürək döyünməsindən, həyacanlıq hissəsinin artmasından və daimi yorğunluqdan şikayətlənə bilirlər. Əgər daimi yorğunluq hissi çox ifadə olunursa, xəstəliyin sistem xarakter alması güman oluna bilər. Hərçənd, yarımkəskin tireoiditin ağır formalarında kəskin iltihabın və tireotoksikozun simptomatikaları iştirak etsə də, xəstəlik adətən nisbətən yüngül keçir və onun başlanmasını xəstələr çox vaxt hiss etmirlər, zəif ifadə olunmuş simptomlar isə yalnız bir neçə aydan sonra əmələ gəlirlər.

Palpasiya zamanı, adətən, QV-nin ən azı bir hissəsinin zəif və ya orta dərəcədə böyüməsi aşkar olunur. Böyümüş sahə, bir qayda olaraq, ağrılıdır. Çox vaxt vəzinin bir payı digərindən daha çox zədələnir. Birtərəfli zədələnmə hallarına da rast gəlinir. Nadir hallarda vəzinin zədələnmiş hissəsini örtən dəri isti və eritematozudur. Xəstəliyin gedişi

zamanı maksimal zədələnmə zonasının vəzinin bir sahəsindən digərinə keçməsi halları baş verə bilər.

Xəstəliyin inkişafı üçün QV funksional vəziyyətinin fazalarının dəyişikliyi xarakterikdir:

1. Tireotoksik mərhələ, 4-10 həftə davam edir. İltihabi prosesin zədələyici təsirini hormonal aktiv hüceyrələrə reaksiyasını əks etdirir. QV yodun mənimsəməsi tamamilə bloklanıb. 50% xəstələrdə tireotoksikoz simptomları aşkar olunur [9, 15, 16].

2. Xəstəliyin eutireoid mərhələsi (1-3 həftə davam edir) QV-də ehtiyatlarının tükənməsi nəticəsində hormonların normaya qədər azalaraq dağılmış follikullardan qana keçməsi ilə xarakterizə olunur. Bir çox xəstələrdə eutireoz davam edir, əgər xəstəlik ağır gedişlidirsə funksional aktiv tireositlərin sayının azalmasına görə növbəti faza başlayır.

3. Hipotireoidli, 6 aya qədər davam edir. Bu fazada follikulyar toxumanın regenerasiyası prosesləri güclənir. Bu mərhələnin əvvəlində QV yodu mənimsəməsi azalmışdısa, axırına yaxın bərpa olunur.

4. Sağalma fazasında QV strukturları və funksiyaları bərpa olunur.

Xəstələrin 90%-də yarımkəskin tireoidit təxminən bir neçə ay ərzində, QV-nin funksiyalarında pozulmalar qalmadan, keçir. Lakin digər xəstələrdə xəstəlik xroniki xarakter ala bilər. Belə hallarda xəstəlik periodik olaraq residiv edir (bir çox aydan sonra). Xəstəliyin bu cür gedişi, bir qayda olaraq, dayanıqlı hipotireozla nəticələnə bilər (5-25% xəstələrdə) [9, 12, 13]. 1-4% hallarda xəstəliyin residivləri müşahidə olunur [9, 12, 15].

Diaqnostika. Yarımkəskin tireoidit zamanı QV-nin funksiyasını qiymətləndirmək məqsədilə tətbiq olunan laborator testlərin nəticələri xəstəliyin inkişaf fazasından asılı olaraq dəyişirlər. Aktiv mərhələdə EÇS artır (bəzən yüksək dərəcədə, >100 mm/saat). Lakin, EÇS norma daxilində olsa belə, yarımkəskin tireoiditin aktiv fazada olmasını istisna etmək olmaz. Qanda leykositlərin səviyyəsi normada və ya az artmış

ola bilər [10,17], yüngül dərəcəli anemiya rast gələ bilər [9,15,18]. C-reaktiv zülalın səviyyəsi yarımkəskin tireoiditdə arta bilər. Qanda tireoqlobulinin qatılığının yüksək olması xarakterik göstəricidir. Bu göstəricinin artma dərəcəsi tireositlərin destruksiyasının ifadə olunmasını birbaşa əks etdirir.

Yarımkəskin tireoiditin intensiv ağrılar mərhələsində USM-də vəzinin həcmnin böyüməsi (xüsusən ön-arxa), bir və ya hər iki payda aydın konturlar olmadan, exogenliyin qeyri-düz formada azalması zonaları aşkar olunur. Kapsul differensiasiya olunmur. Dinamik nəzarətdə bu zonaların miqراسiyası mümkündür, yaxud onlar QV digər sahələrində əmələ gələ bilər. Ağrı sindromu aradan qaldırıldıqdan və EÇS-in normalizasiyasından sonra exoqramın dəyişiklikləri uzun müddət saxlana bilər. Doplerografiyada qan dövrəsinin normal səviyyəsi və ya azalması qeyd olunur, Qreyvs xəstəliyində fərqli olaraq vaskularizasiyanın güclənməsi izlənilir [10,16,19].

Təxminən 50%-ə qədər yarımkəskin tireoiditli xəstələr tireositlərin zədələnmiş follikullardan qeyri-requlyar sərbəst olan tireoid hormonlara əsasən erkən tireotoksik fazaya malikdirlər (destruktiv xarakterli tireotoksikoz) [9]. Yarımkəskin tireoiditə şübhəli olan xəstələrin tireotoksikozun tireotoksik fazasını təsdiq etmək məqsədilə, tireoqlobulinə qarşı zərdabda anticisimlərin, TSH, sərbəst T_3 , sərbəst T_4 səviyyəsini təyin etmək tövsiyə olunur (simptomlar əmələ gəldikdən sonra bir neçə həftə ərzində). Bir neçə aydan sonra anticisimlər itir. Təxminən 25% xəstələrdə anticisimlərin səviyyəsi normal ola bilər [9,15,18].

Yarımkəskin tireoiditli xəstələrdə tireotoksik fazada diaqnozun təsdiqlənməsi mərhələsində şübhələr yaranarsa Krayl testinin keçirilməsi tövsiyə olunur [10]. Krayl testi sutka ərzində 20-30 mq prednizolon təyininədən ibarətdir (10 mq sutkada 2-3 dəfə qəbul), sonra 24-72 saat ərzində boyun nahiyəsində ağrı qiymətləndirilir. Yarımkəskin tireoidit təsdiq olunduğu halda göstərilən vaxtdan sonra ağrı sindromunun azalması və tədricən EÇS azalması baş verə bilər.

Differensial diaqnoz zamanı vəzi toxumalarında əvvəllər mövcud olan düyünün hemorragik degenerasiyasını, ağrı sindromu ilə Haşimoto xəstəliyini, kəskin irinli bakterial və ya göbələkli tireoiditi və bəzi hallarda QV-dəki bədxassəli yenitörəmələri istisna etmək lazımdır. Yarıməkskin tireoidit və autoimmun Haşimoto tireoiditinin ağrılı formasını fərqləndirmək xüsusi çətinlik yaradır. Sonda EÇS-nin əhəmiyyətli yüksəlməsi olmur və xəstənin qanında tireoid hormonlara qarşı anticisimlərin yüksək səviyyəsinə rast gəlinir. Orqanizmin hər-hansı bir yerində septiki ocaq mövcud olduqda xəstədə kəskin irinli tireoidit inkişaf edir. Bu zaman iltihab yalnız QV-ni deyil, ona yaxın digər toxumaları da əhatə edir. Buna görə də, kəskin irinli tireoidit çox zaman ifadə olunmuş leykositozla və güclü qızdırmalı titrətmə ilə müşayiət olunur. Nadir hallarda, QV-nin yayılmış xərçəngi yarıməkskin tireoiditdə olan kliniki simptomatikanı göstərir. Bundan başqa, belə şişi laborator testlərin nəticələrinə görə yarıməkskin tireoiditdən fərqləndirmək mümkün olmur. Bu iki xəstəliyin diferensasiyası məqsədlə USM və patohistoloji tədqiqat aparılması ilə QV toxumasının aspirasiyalı biopsiyası aparılmalıdır.

Müalicə. Yüngül formaların müalicəsi üçün asetilsalisil turşusu (lakin Aspirin sərbəst T_4 zülal birləşməsindən sıxışdırmaq qabiliyyətinə malikdir) və iltihab əleyhinə qeyri-steroid birləşmələrdən – siklooksigenaza-2 inhibitorlarından istifadə olunur.

Əsas təzahürlərin (taxikardiya, ağrı, qızdırma) aradan götürülməsi məqsədlə uzun müddətli təsirə malik dərmanların seçilməsinə üstünlük verilir. Tireotoksik simptomların nəzarəti üçün lazım olarsa beta-blokatorlardan istifadə olunur. Yüngül simptomları olan xəstələrin ağrılarını azaltmaq üçün iltihabəleyhinə qeyri-steroid preparatlarından istifadə olunur və birinci sıra terapiya hesab edilməlidir. İƏQS tətbiq edilərsə, ağrının kəsilməsi 5 həftə davam edir (mümkün diapazon 1-20 həftə). Xəstələrə tam dozalarla İƏQS ilə müalicəyə bir neçə gün ərzində cavab vermədikdə, kortikosteroidlər təyin olunmalıdır. Standart töv-

siyyələr, hər gün 1-2 həftə ərzində sonralar 2-4 həftə və ya daha çox, kliniki cavabdan asılı olaraq, 40 mq prednizolondan istifadə ilə nəticələnir. Yarıməkəskin tireoiditli xəstələrə tireotoksikozu korreksiya məqsədilə tireostatik terapiyanın təyin olunması tövsiyə olunmur [9]. Yarıməkəskin tireoiditi olan xəstələrə müalicə məqsədilə antibiotikoterapiyanın təyini məsləhət görülmür. Əgər qanda TSH-ın qatılığı azalmış deyilsə, o zaman QV-nin ölçülərini ekzogen natrium levotiroksin vasitəsilə azalmasına nail olmaq olar. Bu, onun kapsulunun dartılma dərəcəsinin azaldılmasına və ağrı sindromunun zəiflədilməsinə imkan verir. TSH tireositlərin regenerasiyasına səbəb olduğundan, hipotireozun simptomatikası keçdikdən sonra tireoid hormonlardan istifadə olunmasını dayandırmaq lazımdır. Levotiroksin hipotireoid mərhələsində istifadə oluna bilər, lakin 3-6 aydan sonra dayandırılır, o zaman tipik halda QV normal funksiyasının bərpası baş verə bilər və bu laborator testlərlə təsdiq olunur.

Müalicənin effektivliyinin qiymətləndirilməsi ağrı sindromunun itməsi, bədən temperaturunun normallaşması və qanın ümumi analizi, QV funksiyasının bərpası ilə aparılır.

Proqnoz. Adətən 2 aydan sonra tam sağalma ilə qurtarır. Bir sıra xəstələrdə residivləşməyə meyillik olur. Nadir hallarda davamlı gedişdə ağrı sindromunun 3 ilə qədər qalması aşkar olunur. Yarıməkəskin tireoidit keçirmiş və yod tərkibli maddələrin inhibəedici təsirinə yüksək həssaslığı olan, DTU xəstələrində inkişaf riskinin daha yüksək olduğuna dair sübutlar vardır.

9.3. AUTOİMMUN TİREOİDİT (E06.3)

Xroniki autoimmun tireoidit (Xaşimoto tireoiditi, limfositar tireoidit) – QBV-nin autoimmun mənşəli xroniki iltihabi xəstəliyidir. Bu zaman xroniki inkişaf edən limfoid infiltrasiyası nəticəsində QV-nin parenxemasının tədricən destruksiyası baş verir. Nəticədə birincili

hipotireoz baş verir. Xəstəlik ilk dəfə 1912-ci ildə yaponiyalı həkim Xakaru Xaşimoto tərəfindən təsvir edilmişdir. *Etiologiya*. Xroniki AİT öz tireositlərinə qarşı T-limfositlərə aqressiyaya və onların sonrakı dağılmasına gətirən, immun cavabın genetik determinə olunmuş defekti fonunda inkişaf edir. Histoloji olaraq limfositlər və plazmositlər infiltrasiya, tireositlərin onkositlərə transformasiyası (Gürtle-Aşkenazi hüceyrələrinin əmələ gəlməsi), follikulların dağılması müəyyən olunurlar. Xroniki AİT ailəvi formalarda təzahür etməyə meyillidir. Yüksək tezlikli xəstələrdə HLA-DR3, -DR5, -B8 haplotipləri aşkar olunurlar. AİT olan xəstələrin qohumlarında 50% hallarda QV toxumalarına qarşı dövr edən anticisimlər aşkar edilir. Bundan başqa, həmin xəstədə AİT-in, bir ailə həddində digər autoimmun xəstəliklərlə: pernisiyoz anemiya, birincili autoimmun hipokortisizm, xroniki autoimmun hepatit, şəkərli diabet tip 1, vitiliqo, revmatoidli artrit və digərləri ilə uyğunlaşması müşahidə olunur.

Patogenez. Xroniki AİT-li orqanizm üçün patoloji əhəmiyyət praktiki olaraq onunla tükənir ki, bu hipotireozun inkişafının risk faktorudur (hipotireoz fəslində baxılmışdır). QV toxumalarına qarşı anticisimlərin– AİT markerlərin daşınması hipotireozun yayılmasını dəfələrlə artırır. Bu onu göstərir ki, xəstəlik daha çox hallarda hipotireozun inkişafına gətirmir, yəni QV-nin parenximasının limfoid və fibroz toxuma ilə əvəzlənməsinin ifadə olunma dərəcəsi adətən nə isə bir böhran səviyyəsini keçmir. Ayrı-ayrı xəstələrdə prosesin inkişafının sürətinin müxtəlifliyinin səbəbi və bəzi hallarda QV-nin böyüməsi (hipertrofik forma) digər hallarda isə kiçilməsinin (atrofik forma) səbəbi hələ də anlaşılmaz qalır. AİT-in eutireoid aşkar hipotireoza qədər inkişaf etməsi 9.3.1-ci şəkildə göstərilmişdir.

dəyişir. TPO-AT daşıyıcılığının və xroniki AİT nəticəsində hipotireozun yayılması qadınlarda kişilərə nəzərən təqribən 10 dəfə yüksəkdir. Bütün birincili hipotireoz hallarının təqribən 70-80%-nin səbəbini xroniki AİT təşkil edir. Birincili hipotireozun yayılması ümumi populyasiyada təqribən 2% və ahıl yaşlı qadınlar arasında 10-12%-ə qədərdir.

Kliniki təzahürlər. Eutireoidin aşkar və bir qayda olaraq, subkliniki hipotireoz fazasında kliniki təzahürlər olmur. Ayrı-ayrı və nisbətən nadir hallarda eutireoid aşkar ön plana QV-nin həcmnin artması (ur) ilə çıxır ki, bu da olduqca nadir hallarda əhəmiyyətli dərəcələrə çatır. Hipotireozun inkişafı zamanı xəstədə uyğun simptomlar çoxalır.

Diaqnostika Hipotireoz fəslində baxılmışdır.

AİT USM-şəkli aşağıdakı xüsusiyyətlərə malikdir: exogenliyin aydın azalması, qeyri-həmcins struktura, fibroz toxumanın inkişafı ilə əlaqədar paycıqların əmələ gəlməsi (hiperexogen xəttlil struktur kimi vizualizasiya olunur); atrofik variantda ölçülər kiçilmişdir. Özlüyündə USM anticisim səviyyəsinin TPO qarşı artmaması və hipotireozun laborator təsdiqi yalnız ehtimal xarakteri daşıyır və AİT diaqnozunun təyininə imkan vermir.

Müalicə. QV-də autoimmun prosesə yönəldilmiş etiotrop və patogenetik müalicə işlənilib hazırlanmamışdır və autoimmun prosesə təsir edə biləcək və AİT progressivləşməsinin hipotireoza qədər qarşısını alır. Hipotireozun inkişafı zamanı levotiroksinlə əvəzedici terapiya göstərilmişdir (daha ətraflı Hipotireoz fəslində baxılmışdır).

Proqnoz. AİT və TPO-AT daşıyıcılığına gələcəkdə hipotireozun inkişafının risk faktoru kimi baxılmalıdır. Yüksəlmiş səviyyəli TPO-AT və normal səviyyəli TSH qadınlarda hipotireozun inkişaf etməsi ehtimalı ildə təqribən 2%, subkliniki hipotireozlu (TSH↑, T₄ – normalda) və yüksəlmiş səviyyəli TPO-AT olan qadınlarda aşkar hipotireozun ehtimalı ildə 4,5% təşkil edir.

QV-nin funksiyasının pozulması olmayan TPO-AT daşıyıcılığı olan qadınlarda hamiləlik başladığında hipotireozun və nisbi hestasiya

hipotiroksinemiyanın inkişafı riski artır. Bu vəziyyətdə hamiləliyin planlanması və hamiləlik dövründə QV-nin funksiyasına nəzarət olunmalıdır.

9.4. DOĞUŞDAN SONRAKI TİREOİDİT (O90.5)

Doğuşdan sonrakı tireoidit (DST) AİT-in bir növüdür və doğuşdan sonrakı dövrdə qalxanabənzər vəzinin tranzitor disfunksiyasını göstərir. DST-nin yayılması bütün hamilələrdə 5-9%-ni təşkil edir. Qeyd edək ki, qadında doğuşdan sonrakı birinci il ərzində QV-nin funksiyasının aşkar olunmuş pozulmaları daha çox hallarda məhz DST ilə əlaqəlidir və bu hallarda ilk növbədə məhz bu xəstəlik barəsində düşünülməlidir. Bir çox çətinliklər DST-nin tireotoksik fazasının Qreyvs xəstəliyi ilə differensial diaqnostikası zamanı baş verir.

DST destruktiv tireoiditin klassik nümunəsidir. Bundan başqa ona De Kervenin yarımkəskin tireoiditi, amiodaronla induksiya olunmuş 2-ci tip tireotoksikoz və interferon terapiyası fonunda inkişaf edən sitokinlə induksiya olunmuş tireoidit də aid edilir. Hamiləlikdən kənar inkişaf edən, “susqun” (ağrısız) adlandırılan tireoidit DST-nin tam analoqudur.

Digər endokrin vəzilərdən fərqli olaraq, QV, orqanizmi 2-3 ay müddətinə təmin edə biləcək səviyyədə, hazır tireoidit hormonları ilə unikal bacarığına malik olan vəzidir. Tireoid hormonlar və digər yodlaşdırılmış tironinlər əksər hallarda QV follikullarının boşluğunda yerləşən kolloidlərdə toplanırlar. Destruktiv tireoiditin istənilən variantında bu və ya digər səbəbdən QV follikullarının coxsaylı zədələnməsi baş verir. Bunun nəticəsində izafi miqdarda tireoidit hormonlar qan axarlarına keçir və tireotoksikozun simptomatikasına və ona xas olan bütün laborator dəyişikliklərə səbəb olur. Qeyd edək ki, tireotoksikoz QV-nin hiperfunksiyası ilə deyil, onun destruksiyası ilə əlaqədar baş verdiyindən sintiqrafiya zamanı radiofarmpreparatın azalması ya da

tam olmaması aşkar ediləcəkdir. QV-nin funksiyasının doğuşdan sonrakı pozulmaları hallarında, QV-nin hiperfunksiyasını destruktiv tireotoksikozdan dəqiq differensasiya edən, sintiqlafik üsuldan istifadə olunması çox vaxt döşlə əmizdirmə səbəbindən mümkün olmur. Bir çox hallarda destruktiv (tireolitik) tireotoksikoz fazası hipotireoid faza ilə əvəz olunur və bundan sonra, bir qayda olaraq, proses QV-nin funksiyasının tam bərpa olunması ilə başa çatır.

DST zamanı QV follikullarının destruksiyası tranzitor autoimmun aqressiya ilə şərtlənir. Onun patogenezinə əsas diqqət immun reaktivləşməsinə və ya “rikoşet” fenomeninə yönəldilir. Bu fenomenə hamiləlik dövründə uzunsürən fizioloji yatırılmadan sonra immun sistemin aktivliyinin kəskin artması meyilli şəxslərdə bir çox autoimmun xəstəliklərin inkişafına gətirir.

Meyilli şəxslərə ilk növbədə TPO-AT daşıyıcılığı olan qadınlar aid edilir. Onlarda DST-nin inkişaf etməsi riski 30-50% təşkil edir. DST keçirmiş qadınlarda sonrakı hamiləlikdə onun inkişaf etməsi riski 70% təşkil edir. TPO-AT olmayan qadınlarda DST az hallarda inkişaf edir. Hamilə qadınlar arasında TPO-AT daşıyıcılığı 10% təşkil edir və onlardan yalnız 50%-də DST inkişaf etdiyindən hamilələr arasında DST-nin rastgəlmə tezliyi 5% həddindədir.

DST-nin klassik variantı üçün, bir qayda olaraq doğuşdan 8-14 həftə sonra, tranzitor tireotoksikozun inkişaf etməsi xarakterikdir. Bundan sonra (orta hesabla 19-cu həftədə), hipotireoid faza yer alır və 6-8 aydan sonra isə eutireozun bərpası baş verir. Bir sıra hallarda DST dərhal hipotireoid faza ilə manifestlənir və bundan sonra yenə də QV-nin funksiyası bərpa olunur.

Bir çox hallarda DST-nin tireotoksiki fazasının ifadə olunmuş kliniki təzahürləri olmur. Bu TPO-AT daşıyıcılığı olan qadınlara dinamik nəzarət etdikdə daha aydın nəzərə çarpır. Çünki onların 30%-dən çoxunda az-şox spesifik simptomları (arıqlama, ürəkdöyüntüsü, tremor) olan DST inkişaf etmişdir. Daha çox hallarda tireotoksikoz

subklinik çərçivədən (tireoid hormonların normal səviyyəsi zamanı TSH səviyyəsinin təcrid olunmuş azalması) uzaqlaşmır. Lakin əgər bu yenə də baş verərsə, bir qayda olaraq, söhbət sT₄-ün səviyyəsinin olduqca mülayim yüksəlməsindən gedə bilər.

Bununla belə, bir sıra hallarda DST və Qreyvs xəstəliyinin differensial diaqnostikasında ciddi çətinliklər baş verir. Məlum olduğu kimi sonuncu da yüksək tezliklə doğuşdan sonrakı dövrdə manifest olunur. Belə ki, ayrı-ayrı populyasiyalarda (Yaponiya, İsveç) doğuşdan sonrakı dövrdə Qreyvs xəstəliyi olan qadınların 40%-də aşkar edilir.

Differensial diaqnostikanın daha sadə və kifayət qədər dəqiq üsulu QV-nin sintiqrafiyasıdır. Bu üsul Qreyvs xəstəliyi zamanı RFP yığılmasının diffuz güclənməsini və DST zamanı onun yığılmasının azalmasını ya da tamamilə olmamasını aşkar edir. Əgər qadın artıq döşlə əmizdirmirsə, o zaman QV-nin sintiqrafiyası tez bir zamanda differensial diaqnostikanı aparmağa və müalicəni müəyyənləşdirməyə imkan verir. Burada onu da qeyd edək ki, əgər qadında ağır tireotoksikoz aşkar olunubsa ona, potensial olaraq, həmişə yüksək dozada tireostatiklərin təyin olunması planlaşdırılır ki, bu da istənilən halda döşlə əmizdirmənin dayandırılmasını tələb edəcəkdir. Beləliklə, ifadə olunmuş tireotoksikoz vəziyyətində əmizdirməni dayandırmaq və QV-nin sintiqrafiyasını aparmaq tövsiyə olunur.

Yüngül və ya subklinik tireotoksikoz vəziyyətində əmizdirməni dayandırmaya ehtiyac yoxdur, differensial diaqnostikanı aparmağa isə dinamik nəzarət imkan verəcəkdir. Belə ki, Qreyvs xəstəliyi zamanı tireotoksikoz dayanıqlı və inkişaf edən olacaqdır, DST zamanı isə TSH və tireoid hormonların səviyyəsinin tədricən spontan normallaşması baş verəcəkdir. QV-nin USM-i differensial diaqnostikanın aparılmasında az yardımçı olacaqdır: hər iki halda QV-nin autoimmun patologiyasının qeyri-spesifik əlamətləri aşkar olunacaqdır. Bununla belə, DST üçün QV-nin həcmnin əhəmiyyətli dərəcədə böyüməsi səciyyəvi deyil və bu xəstəlik zamanı endokrin oftalmopatiyaya heç vaxt rast gəlinmir. TSH

reseptorlarına qarşı anticisimlərin səviyyəsinin müəyyən olunması müəyyən yardım göstərə bilər, çünki Qreyvs xəstəliyi zamanı o yüksəlmiş olacaqdır. Lakin TPO-AT səviyyəsinin müəyyən edilməsi yardımçı olmayacaq, çünki o bir çox hallarda və DST zamanı yüksəlmiş olacaqdır.

DST zamanı tireotoksikozun destruktiv xarakterini nəzərə alaraq, tireotoksiki fazada tireostatiklər təyin olunmurlar. Əgər tireotoksikozun simptomları əhəmiyyətli dərəcədə ifadə olunubsa, o zaman β -blokatörleri təyin edirlər.

DST-nin hipotireoid fazasının simptomları hələ az səciyyəvidirlər, çünki çox vaxt subkliniki hipotireozdan danışılır və o, TPO-AT daşıyıcısı olan xəstələrdə dinamik nəzarət zamanı aşkar edilir. Bununla belə, elə bir hal ilə rastlaşmaq olar ki, bu zaman DST-nin hipotireoid fazasında TSH-ın səviyyəsi 40-50 mVah./l və daha yüksək səviyyəyə qədər yüksələ bilər. Tamamilə aydındır ki, doğuşdan sonrakı birinci il ərzində, klassik xroniki AİT nəticəsində inkişaf etmiş, dayanıqlı hipotireoz da manifest oluna bilər. DST-nin tranzitor hipotireoid fazası və dayanıqlı hipotireozun differensial diaqnostikası dinamik müşahidələrə əsaslanır. İstənilən halda, TSH-ın normal səviyyəsini saxlamaq üçün xəstəyə lazımı dozada levotiroksinlə əvəzedici terapiya təyin olunur. 9-12 aydan sonra terapiya dayandırılır: dayanıqlı hipotireoz zamanı TSH səviyyəsinin yüksəlməsi, tranzitor hipotireozda isə eutireozun saxlanması baş verir.

DST-nin müxtəlif fazaları və QV-nin pozulmalarının dayanıqlı variantlarının differensial diaqnostikasının aparılması çox mühüm əhəmiyyət daşıyır. Birinci halda söhbət əlverişli proqnozlu tranzitor pozulmadan gedirsə də, ikinci halda çox vaxt ömürlük terapiya tələb edən patologiyadan danışılır.

9.5. AĞRISIZ TİREOİDİT (E06.3)

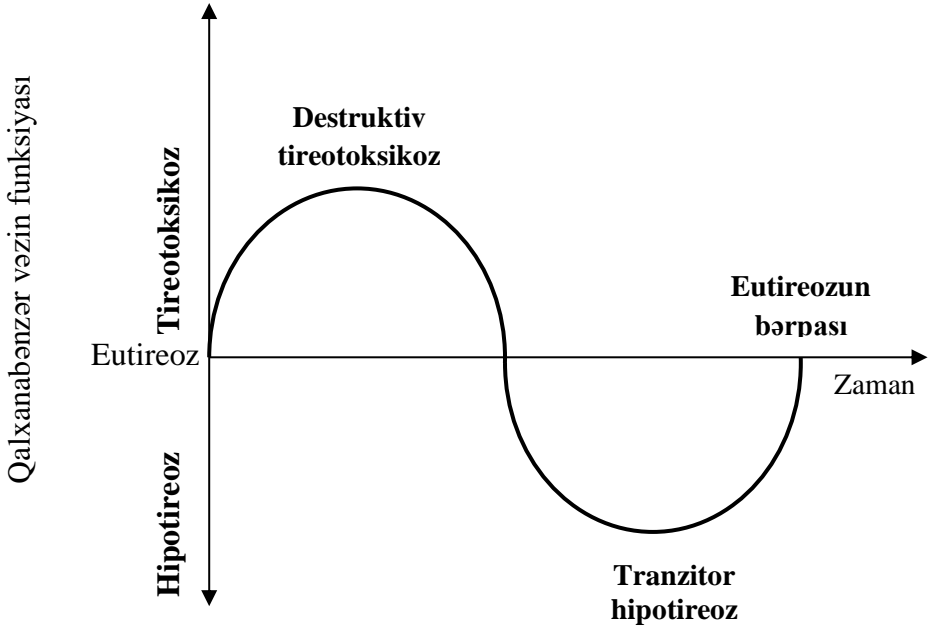
Bunu gizli, simptomsuz tireoidit də adlandırırlar, patogenetik doğuşdan sonrakı tireoiditə yaxındır. AİT-in bu variantları autoimmun aqressiya ilə əlaqədar QV-də baş verən dəyişikliklərin fazalığını birləşdirir: daha tipik gediş zamanı tireotoksikozun destruktiv fazası tranzitor hipotireoz fazası ilə əvəz olunur, bundan sonra daha çox hallarda QV-nin funksiyasının bərpa olunması baş verir.

Etiologiya. Ola bilsin ki, xroniki AİT zamanı olduğu kimidir, çünki destruktiv AİT-in bütün variantları daha çox TPO-AT daşıyıcılarında inkişaf edir, QV-də isə bu zaman limfositar infiltrasiya və limfoid fəllikulların formalaşması aşkar olunur. Ağrısız (“susqun”) tireoidit üçün doğurucu faktorlar məlum deyildir; destruktiv AİT-in bu variantı doğuşdan sonrakıya bənzəyir, lakin hamiləlikdən asılı olmayaraq inkişaf edir.

Patogenez. Bütün destruktiv AİT-lər zamanı xəstəlik bir neçə fazaya keçir (şəkil. 9.5.1).

Tireotoksik faza, hər şeyə görə, komplementin tireositlərə antici-simdən asılı həmləsinin nəticəsidir. Bunun nəticəsində tireoid hormonların qan damarlarına keçməsi baş verir. Əgər QV-nin destruksiyası kifayət qədər ifadə olunmuşdursa, ikinci faza – hipotireoid fazası başlayır. O, adətən, 9-12 ay davam edir. Sonralar, bir qayda olaraq, QV-nin funksiyasının bərpa olunması baş verir, hərçənd ki, bəzən hipotireoz dayanıqlı olaraq qalır. Bundan başqa, AİT-in destruktiv variantlarını keçirmiş şəxslərdə gələcəkdə hipotireozun inkişaf etməsi riski olduqca artmış olur və ola bilsin ki, bu xroniki AİT-in inkişaf etməsi və irəliləməsinin nəticəsidir. Bunun fonunda da destruktiv komplementdən asılı proses baş verir. Destruktiv AİT-in hər üç variantında proses monofaz xarakter daşıya bilər (yalnız tireotoksik və ya yalnız hipotireoid faza); daha çox hallarda bu onunla izah olunur ki, tireotoksiki faza kliniki olaraq ifadə olunmur və diaqnozlaşdırılmır, hipotireoid faza isə de-

struktiv prosesin əhəmiyyətsizliyi hesabına hətta heç inkişaf etməyə də bilər.



Şəkil 9.5.1. Destruktiv tireotoksikozun təbii gedişi

Epidemiologiya. Ağrısız (“susqun”) tireoiditin yayılma dərəcəsi məlum deyildir. Doğuşdan sonrakı tireoiditdə olduğu kimi, o TPO-AT daşıyıcılığı ilə əlaqəlidir və QV-nin funksiyalarının fazalar arasında pozulmasının asanlıqı səbəbindən tez-tez diaqnozlaşdırılmamış qalır.

Klinik təzahürlər. QV adətən böyük olmur (əgər tireoidit əvvəlki urun fonunda inkişaf etməyibsə) və palpasiya zamanı ağrısızdır. Endokrin orbitopatiya heç zaman inkişaf etmir. Ağrısız tireoidit, bir qayda olaraq, yüngül, hətta tez-tez məqsədyönlü hormonal müayinə aparılmadıqda aşkar edilən subkliniki tireotoksikoz zamanı belə diaqnozlaşdırılır. Ağrısız tireoiditin hipotireoid fazasının diaqnozu daha tez-tez

subkliniki hipotireozlu xəstələrə dinamik nəzarət zamanı retrospektiv qoyula bilər. Bu da QV-nin funksiyasının normallaşması ilə qurtarır.

Diaqnostika. Ağrısız tireoiditi, kliniki təzahürləri və endokrin orbitopatiyası olmayan, yüngül, daha tez-tez subkliniki tireotoksikozlu şəxslərdə şübhələnmək lazımdır. Tireoiditin tireotoksik fazası üçün, QV-nin sintiqrafiyasının verilənlərinə əsasən, radiofarmaseptik preparatın yığılmasının azalması xarakterikdir. USM zamanı, bütün autoimmün xəstəliklər üçün qeyri-spesifik olan, parenximanın aşağı exogenliyi aşkar olunur.

Differensial diaqnostika. Destruktiv AİT-lərin tireotoksiki fazasını Qreyvs xəstəliyindən fərqləndirmək üçün QV-nin sintiqrafiyasını aparırlar. Burada, QX zamanı ^{99m}Tc -nin tutulmasının diffuz güclənməsi, destruktiv tireoiditlər zamanı isə onun tutulmasının azalması və ya olmaması aşkar olunur. Bundan başqa, QX üçün TSH reseptorlarına olan anticisimlərin səviyyəsinin yüksəlməsi xarakterikdir. Bu isə öz növbəsində AİT-in destruktiv variantları zamanı aşkar olunmur. Destruktiv tireoiditlərin hipotireoid fazasını xroniki AİT-in sonundakı dayanıqlı hipotireozdan diferensasiya etmək lazımdır. Bu mənada, anamnez (yaxın zamandakı doğuşlar, interferonlarla terapiya) və təyin edilmiş əvəzedici terapiyanın dayandırılması cəhdi ilə dinamik nəzarət yardımçı olur.

Müalicə. Tireotoksiki fazada tireostatiklərin (tiamazol, propiltiourasil) təyin edilməsi göstərişi verilmir, çünki destruktiv tireotoksikoz zamanı QV-nin hiperfunksiyası olmur; ifadə olunmuş taxikardiya zamanı β -adrenoblokatorları təyin olunur. Hipotireoid fazasında levotiroksinlə əvəzedici terapiya 9-12 aydan sonra onun dayandırılmasına cəhd göstərilir, əgər hipotireoz tranzitordursa, xəstədə eutireoz saxlanarsa, dayanıqlı hipotireozun saxlanması zamanı TSH səviyyəsinin qalxması və T_4 -ün enməsi baş verirsə təyin olunur.

9.6. SİTOKİNLƏ İNDUKSIYALANMIŞ TİREOİDİT (E06.2)

Destruktiv AİT daha bir variantı.

Sitokinlə induksiyanmış tireoiditin səbəbi – xəstəyə müxtəlif xəstəliklərə görə (hepatit C, qan xəstəlikləri) interferon preparatlarının təyin (çox zaman α -interferon və interleykin-2), bu zaman tireoiditin inkişafı ilə terapiyanın müddəti arasında dəqiq zaman əlaqəsi nəzərə çarpmır: tireoidit terapiyanın əvvəlində, ya da bir neçə aydan sonra inkişaf edə bilər [20]. Sitokinlər böyük olmayan həllolan zülallardan ibarət olub, immun sisteminin hüceyrələrindən və digər hüceyrələrdən sekresiya olunur, hüceyrələrarası əlaqə sisteminin hissəsi olub, immun reaksiyasına cavab verir. Virus infeksiyası zamanı müxtəlif sitokinlər həm virus klirensində həm də toxumaların zədələnməsində rol oynayır [21].

Terapiyanın α -interferonla aparılması QV disfunksiyasının formalaşması riskini artırır: 5-10% xəstələrdə tireopatiyalar (birincili hipotireoz autoimmun tireoidit nəticəsində, Qreyvs xəstəliyi və destruktiv tireoidit) aşkarlanır. Çox hallarda hipotireoz - 3,8%, daha az-tireotoksikoz - 2,8% inkişaf edir. Nadir halda endokrin oftalmopatiyasına təsadüf olunur [20].

QV funksiyasının pozulması kişilərə nisbətən, qadınlarda daha çox baş verir və müvafiq olaraq 3,0% və 13,0 təşkil edir [23].

Sitokin induksiya tireopatiyalarının kliniki şəkli tamamilə dəyişkəndir və qalxanvari vəzin funksional statusundan asılıdır. Destruktiv variant olaraq, 50-70% hallarda sitokin induksiya tireoiditə təsadüf olunur. Bir qayda olaraq, o, ikifazlı gedişi ilə xarakterizə olunur; tranzitor tireotoksikozun qısa fazası hipotireozun daha uzun fazası ilə əvəz olunur. Xüsusilə kliniki nöqtəyi nəzərdən vacibdir ki, sitokin induksiya tireopatiyaların təzahürü müalicənin hər bir etasında mümkündür (birinci 3 aydan - çox zaman və nadir hallarda - uzaq bir dövrə qədər). Xəstələrin əksəriyyətində, ilkin mövcud olan autoimmun

tireoiditin, əsas xəstəliyin müalicəsi fonunda təzahürləri kəskinləşir [20].

Meta-analizə görə AT–dən TPO kimi terapiyaya qədər qalxanabənzər vəzinin funksiyasının pozulması ilə müqayisədə 5,4% xəstələrdə əvvəlcə anticisimlər olmadan, baş verirdi [24].

Diagnostikası. Sitokin induksiyaçı tireopatiyalara şübhəli xəstələrə (xüsusilə C viruslu hepatitin anamnezində α -interferonla müalicəsi zamanı) QV funksional statusu laborator monitorinqinin keçirilməsi tövsiyyə olunur. TSH və AT (TPO-ya və TQ-a) əvvəldə, həm də bəzən terapiya keçirildikdən sonra tədqiq etmək vacibdir. Əgər TSH əsas səviyyəsi laboratoriya intervalının referent sərhədindədirsə, yalnız AT TPO-ya və AT TQ mənfidirsə, hər 3 ayda terapiya kursu bitənə qədər TSH səviyyəsini kontrol etmək tövsiyyə olunur. Əgər TSH əsas səviyyəsi laboratoriya intervalının sərhədindədirsə, yalnız AT TPO-ya və AT TQ-a müsbətdirsə, TSH səviyyəsinin monitorinqini hər 2 aydan bir dəfə keçirmək tövsiyyə olunur [25, 26].

Sitokin induksiyaçı tireopatiyalarla və Qreyvs xəstəliyi olan xəstələrdə tireotoksikoz formalaşarsa differensial diaqnostikanın keçirilməsi vacibdir. Buna əsasən qalxanabənzər vəzinin sinsiqrafiyasının keçirilməsi tövsiyyə olunur: destruktiv tireoiditdə texnesium-99mTc pertexnetatin azalması və ya tam toplanmaması, Qreyvs xəstəliyində radiofarm preparatının mənimsənilməsinin əhəmiyyətli artması aşkar olunur [20, 25].

Müalicə. Tireostatiklər təyin olunmadan xəstələrin dinamik müşahidəsi tövsiyyə olunur, belə ki, çox zaman tireostatik faza tranzitor olur və öz-özünə keçir. Simptomatik terapiya üçün β -blokatorlardan istifadə oluna bilər. Tireostatiklər hepatotoksik effekt əmələ gətirə bilər, bu isə əsas xəstəliyi ağırlaşdırır. Bu məqsədlə α -interferonla müalicə keçirilir [20,26].

Sitokin induksiyaçı tireopatiyalarda I il ərzində, destruktiv tireoiditin hipotireoid fazası zamanı levotiroksinlə terapiya keçirilməsi

tövsiyyə olunur, sonrakı mərhələdə preparatın dayandırılması tireoid statusunun kontrolundan asılıdır, əksəriyyət xəstələrdə hipotireozun tranzitor olmasından irəli gəlir [20].

9.7. AMİODARONLA İNDUKSIYA OLUNMUŞ TİREOPATİYALAR (E03.2; E06.4)

Amiodaron induksiya tireotoksikoza “Hipertireoz sindromu” fəslində baxılmışdır.

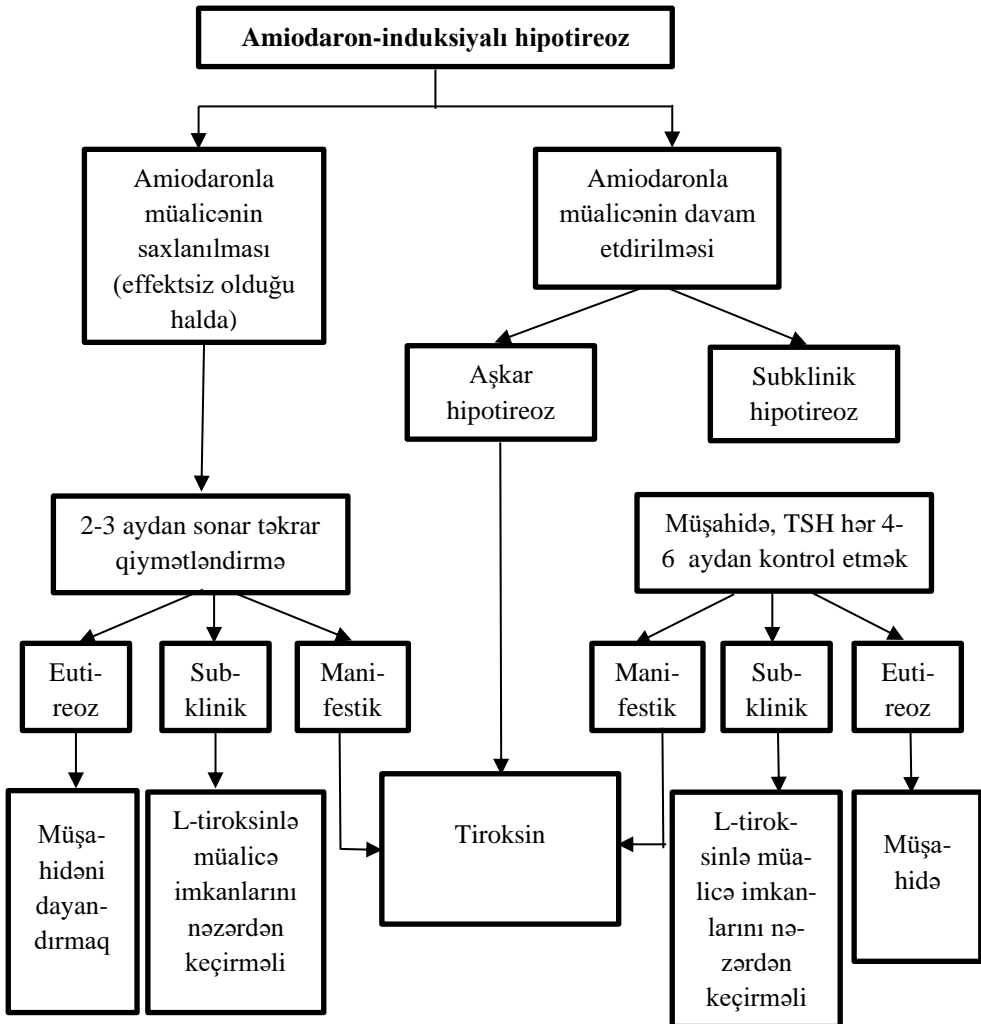
Etiologiya	Amiodaronda böyük miqdarda yodun olması və strukturuna görə tiroksin molekuluna bənzərliyi
Patogenez	Yodla induksiya olunmuş tireotoksikoz, preparatın tireositlərə birbaşa toksiki təsiri, AİT-in inkişaf etməsinə provokasiyası
Epidemiologiya	Yayılma dərəcəsi – amiodaron qəbul edən xəstələr arasında 30-50%
Əsas kliniki təzahürlər	Tireotoksikozun və ya hipotireozun simptomları; tez-tez simptomuz gedış
Diagnostika	QV-nin funksiyasının qiymətləndirilməsi, QV-nin sintiqrafiyası
Differensial diagnostika	Eutireoid hipertirotropinemiya və həqiqi hipotireoz; 1-ci və 2-ci tip tireotoksikoz və, həmçinin, tireotoksikozla keşən digər xəstəliklər
Müalicə	Amiodaron qəbulu fonunda, normal T ₄ zamanı TSH-ın səviyyəsinin yüksəlməsi müalicə tələb etmir; T ₄ -ün səviyyəsinin enməsi ilə hipotireoz zamanı əvəzedici terapiya göstərişdir. Tireotoksikoz 1-ci tip: tireostatiklər, ¹³¹ I terapiyası və ya eutireoz əldə edildikdən sonra tireoidektomiya; tireotoksikoz 2-ci tip: qlükokortikoidlər; çox nadir halda, uzun müddət effektin olmaması və residivləşmə zamanı – tireoidektomiya
Proqnoz	Əlverişlidir

Amiodaron və onun aktiv dərman metaboliti dezetilamiodaron, müalicə dayandırıldıqdan sonra sirkulyasiyada uzun müddət qalır və onların nisbətinin dəyərləri qalxanvari vəzinin disfunksiyasının inkişafının bu və ya digər variantının proqnozlaşdırıcısı kimi istifadə edilə bilər [36,37]. Dezetilamiodaron/amiodaron nisbətinin azalması amiodaron induksiya hipotireozun inkişafı üçün xarakterikdir [38].

Manifest amiodaron induksiya hipotireozun yayılması 5-dən 11%-ə qədər, subklinik hipotireoz isə 20-26% amiodaronla uzun müddətli terapiya alan xəstələrdə müşahidə olunur [39-41]. Baxmayaraq ki, amiodaron induksiya hipotireoz QV dəyişiksiz olan xəstələrdə aşkar oluna bilər, əvvəlcədən mövcud olan xroniki autoimmun tireoiditin olması onun inkişaf riskini xeyli artırır və çox zaman qadınlar və yaşlı insanlarda inkişaf edir. Qadın cinsinin və antitiroid anticisimlərinin daşıyıcısının yanaşı olması, anticisimləri olmayan kişilerlə müqayisədə amiodaronun səbəb olduğu hipotireoidizmin inkişaf riskini 13,5 dəfə artırır [37]. İnkişafın ən məşhur patogenetik mexanizmi odur ki, autoimmun prosesdən zədələnən qalxanabənzər vəz böyük səviyyədə yodun xroniki qəbulu şəraitində Wolf-Çaykof təsirindən xilas ola bilmir. Nəticədə tireoid hormonların sintezi azalır, və hipotireoz inkişaf edir. Üstəlik, yodun əhəmiyyətli dərəcədə qəbulunun tiroid vəzi normal olduqda belə onun təşkilatlığını poza biləcəyinə dair sübutlar var [42]. Həmçinin yod-induksiya hipotireozun inkişaf riskini artıran amillərə, anamnezində düyünlü qeyri-toksik zəba görə hemitireoidektomiya, hipertireozun, talassemiya (tireoid hemosideroz) və xroniki böyrək xəstəliyinin müalicəsi daxildir [43]. Amiodaron induksiya hipotireozun inkişaf müddətinə gəlinə, amiodaron terapiyasına başladıqdan sonra, bu bir neçə həftədən 39 aya qədər davam edir [44].

Amiodaron-induksiya hipotireozun simptomları hər hansı digər etiologiyalı hipertireozun simptomlarına bənzəyir. Bununla belə, yadda saxlamaq lazımdır ki, amiodaron artıq sol mədəciyin funksiyası pozulmuş, hipotireozun bəzi təzahürləri (fiziki gərginliyə dözümlülüyün

azalması, təngnəfəslik və s.) durğunluq ürək çatmamazlığını xatırladan simptomları olan xəstələrə təyin olunur, beləliklə, onun progressivləşməsi kimi yanlış təsvir oluna bilər. Həm amiodaronun özü, həm də tiroid hormonlarının çatmamazlığı Q-T intervalını uzadır və “piruet” tipli polimer mədəcik taxikardiyasının inkişafına səbəb ola bilər, daha az hallarda ibutilid, dofetilid və sotalol kimi antiaritmik dərmanlardan istifadə edilməlidir [45].



Sxem 9.7.1. 2. Amiodaron-induksiyalı hipotireozun aşkar olunmasında fəaliyyət alqoritmi [48]

Levotiroksin

Aşkar amiodaron-induksiyalı hipotireozun diaqnozu TSH yüksək səviyyəsilə (adətən 10 mME/L artıq) və sərbəst T₄ aşağı rəqəmlərilə təyin olunur. Bütün aşkar hipotireozu olan xəstələrə T₄ əvəzedici terapiya təyin olunur, normal diapazonun yuxarı üçdə birində və ya hətta normaldan bir qədər yuxarı (10 mME/l aşağı) olan TSH səviyyəsini hədəfləyir. Amiodaron induksiya hipotireozlu xəstələrin TSH zərəbdəki konsentrasiyasını normallaşdırmaq üçün çox zaman T₄ daha yüksək dozalarına ehtiyacı olur. Bu fenomeni amiodaronun periferik toxumalarda T₄ T₃ çevrilməsinin ingibə etmə qabiliyyəti ilə əlaqələndirirlər, buna görə də T₄ əvəzedici terapiya fonunda, lakin normal TSH dəyərləri ilə sərbəst T₄ bir qədər yüksək dəyərlərinə icazə verilir. [46].

Subklinik hipotireozun istirakı ilə (TSH normaldan yüksək, referens əhəmiyyət sərhədində) T₄ adətən təyin olunmur (ayrı halları çıxmaq şərtilə), amma eyni zamanda hər 4-6 ayda bir dəfə, zərəb TSH və sərbəst T₄ konsentrasiyası aşkar hipotireoz riskinin inkişafı ilə əlaqədar olaraq kontrol edilməlidir. Digər tərəfdən, amiodaronun ləğvindən sonra, bir sıra xəstələrdə eutireozun bərpa məlumdur, əvvəllər tiroid vəzinin bəzi xəstəliklərindən əziyyət çəkməmişlər [47]. Bütövlüklə, amiodaron induksiya hipotireozun əvəzedici terapiyası, digər səbəblərdən əmələ gələn hipotireozun terapiyasından seçilmir. Əgər amiodaron, ritm pozğunluğunu effektiv olaraq, kontrol edirsə, onu ləğv etmirlər [44]. Amiodaronla terapiyanın ləğv olunması halında, levotiroksin ləğv olunur və ya 50% xəstələrdə 2-3 ay ərzində eutireoz bərpa oluna bilər [40]. Amiodaron induksiya hipotireozun aşkar olunması zamanı tibbi taktikanın alqoritmi 9.7.1. sxemdə verilmişdir.

9.8. RIDEL TİREOİDİTİ (E06.5)

Klinikası. Ridel tireoiditi böyümüş QV sərtləşməsilə xarakterizə olunur. Xəstəlik adətən obstruktiv simptomlarla belə ki, təngnəfəslik,

disfagiya, QV ətraf strukturunun zədələndiyinə görə xırıltı ilə təzahür edir. Təngnəfəslik traxeyanın prosesə qoşulmasına görə baş verir, disfagiya qida borusunun, stridor tənəffüs qırtlağın qayıdan sinirin, venoz sinus trombozu damar şəbəkəsinin zədələnməsilə əlaqədardır.

Göz alması əzələlərinin və retrobulbar toxumaların zədələnməsi zamanı ikincili ekzoftalmiya baş verir. Boynun ön hissəsinə baxışda bərkimiş QV palpasiya olunur, udma zamanı vəzi ətraf toxumalara möhkəm bitişdiyi üçün yerini dəyişmir. Xvostek və Trusso simptomlarının müsbət olması ikincili hipoparatiroidizmin inkişafını göstərir [28,34,35].

Diaqnostika. Ridel tireoiditində şübhəli şəxslərdə TSH, sT_3 , sT_4 , TPO qarşı anticisimlərin, TQ qarşı anticisimlərin səviyyəsinin təyini tövsiyə olunur [27-34]. Sistemli fibroza şübhə olan şəxslərdə İgG4 təyin olmalıdır [30]. QV USM-də sərtləşmiş hialinizə olunmuş hüceyrəarası maddəsi az miqdarda Ridel kolloidi və xarakter eozinofilli hüceyrə infiltrasiyası aşkar olunur; bədxassəli və gigant hüceyrələr qeyd olunmur; bəzən okklüziyalı flebitə təsadüf olunur (Ridel tireoiditinin son diaqnozu yalnız cərrahi müalicə aparılarkən yalnız açıq biopsiya əsasında təyin olunur).

Patoloji prosesə ətraf toxumaların cəlb olunmasına şübhə olarsa, KT keçirilməsi tövsiyə edilir: kontrast maddəni toplamayan hipodens kütlə təyin olunur. Ridel tireoiditində patoloji prosesin ətraf toxumalara cəlb olunmasına şübhə yarandıqda PET keçirilə bilər: RFP iltihab zonasından intensiv udulması təyin olunur; xüsusilə digər orqanların fibroz ocaqlarının diaqnostikası üçün informativdir [27-34].

Müalicə. Ridel tireoiditində xəstəliyin nadirliyi ilə əlaqəli olan tədqiqat nəticələrinin olmaması səbəbindən, həm konservativ terapiyanın, həm də optimal həcmli əməliyyatın seçilməsində vahid fikir yoxdur. Buraya qlükokortikoidlər, cərrahi müalicə, kalsium və D vitamini əgər hipoparatiroidizm daxildir. Qlükokortikoidlər konservativ terapiyanın əsası kimi nəzərə alınır, xəstəliyin erkən mərhələlərində

iltihabəleyhinə təsiri daha effektiv olduğuna görə istifadə olunur. Hal-hazırda effektiv doza yoxdur, lakin müxtəlif məlumatlara görə, prednizolonun dozası 15-dən 100 mq/sut. təşkil etməlidir. Ridel tireoiditli xəstələrə hipoparatiroidizm simptomları inkişaf edərsə, kalsium və D vitamini preparatlarının təyini tövsiyə olunur [28].

Ridel tireoiditində kompressiya simptomlarının yüngülləşməsi məqsədilə cərrahi müalicə tövsiyə olunur. Fibroz və normal toxuma arasında sərhəd olmadığına görə QV cərrahi çıxarılması çətinidir. Məhdudlaşmış cərrahi müdaxilələrdə ağırlaşmaların tezliyi 39%-ə çatır. Kompresiyaların simptomlarını yüngülləşdirmək üçün minimal cərrahi müdaxilə təmin edilmişdir.

Ridel tireoiditinin müalicəsi obstruktiv simptomların yüngülləşməsini mütləq təmin etməlidir.

Ridel tireoiditli xəstələrin reabilitasiya tədbirləri dairəsinə bir sıra tədbirlər psixoloqla məşğələ, xüsusi sanatoriyalarda istirahət, həmçinin sosial işçilərin və mütəxəssislərin iştirakı ilə sosial adaptasiya daxil ola bilər. Hal-hazırda profilaktikası yoxdur, amma, obstruksiya simptomlarını ağırlaşdıran faktorlardan siqaret çəkmə, yuxarı tənəffüs yollarının infeksiyon xəstəlikləri, ətraf mühitin sənaye və digər tullantılarla çirklənməsi, bəzi peşələrin spesiviliyi, klimatik şərait kimi provokasiyaedici faktorlara və şəraitə diqqət etmək lazımdır.

Dispanser müşahidə xəstənin vəziyyətinin ağırlığından və ətraf orqanların və toxumaların patoloji prosesə qoşulması, kontrol müayinələrin tezliyi və mütəxəssislərin məsləhəti individual olaraq təyin olunur. Planlı hospitalizasiyaya göstəriş üçün qalxanabənzər vəzinin funksiyasının pozulması aiddir. Təcili hospitalizasiyaya göstəriş traxeyanın və qida borusunun kompressiya sindromunun inkişafıdır.

Ridel tireoiditində proqnoz əsasən xəstədə yanaşı olaraq ağır somatik patologiyanın mövcudluğu ilə təyin olunur.

ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Клинические рекомендации по эндокринологии. ГЭОТАР-Медиа, 2012, стр.
2. Melmed, Shlomo, Polonsky K.S., Larsen P.R. "Acute Infectious Thyroiditis." Willams Textbook of Endocrinology. By Henry M. Kronenberg. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008.945-47.
3. Paes J.E., Burman K.D., Cohen J., et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid*. 2010;20: 247-255.
4. Yolmo D., Madana J., Kalaiarasi R., et al. Retrospective case review of pyriform sinus fistulae of third branchial arch origin commonly presenting as acute suppurative thyroiditis in children. *J Laryngol Otol*.2012;126:737-742.
5. Brook I. Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.2003,67: 447–51.
6. Slatosky J., Shipton B., Wahba H. "Thyroiditis: differential diagnosis and management". *American Family Physician*. 2000 Feb 15; 61(4):1047–52,1054.
7. Al-Dajani N., Wootton S.H. Cervical lymphadenitis, suppurative parotitis, thyroiditis, and infected cysts. *Infect Dis Clin North Am*.2007;**21**:523–541.
8. Kale S.U., Kumar A., David V.C. Thyroid abscess— an acute emergency *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004; 261:456-458.
9. Fatourechi V., Aniszewski J.P., Fatourechi G.Z., Atkinson E.J., Jacobsen S.J. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*.2003;88(5):2100–5.

10. Эндокринология. Национальное руководство под ред. акад. И.И. Дедова, акад. Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.–1106 с.
11. Asban A., Dream S., Lindeman B. Is Hyperthyroidism Diagnosed and Treated Appropriately in the United States? *Advances in Surgery*. 2019;53: 117-129.
12. Nishihara E., Ohye H., Amino N. et al., “Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment,” *Internal Medicine*.2008;vol. 47(8): 725–729.
13. Alfadda A.A., Sallam R.M., Elawad G.E., Aldhukair H., Alyahya M.M. Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014: 794943.
14. Pearce E.N., Farwell A.P., Braverman L.E. Thyroiditis. *N Engl J Med*.2003;348:2646–2655.
15. Benbassat C.A., Olchovsky D., Tsvetov G., Shimon I. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *J Endocrinol Invest*.2007;30:631–635.
16. Frates M.C, Marqusee E., Benson C.B., Alexander E.K. Subacute granulomatous (de Quervain) thyroiditis: gray-scale and color Doppler sonographic characteristics. *J Ultrasound Med*. 2013; 32:505–511.
17. Woolf P.D. Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: a variant of lymphocytic thyroiditis? *Endocr Rev*.1980;1:411–420.
18. Erdem N., Erdogan M., Ozbek M, Karadeniz M., Cetinkalp S. et al. Demographic and clinical features of patients with subacute thyroiditis: results of 169 patients from a single university center in Turkey. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30:546–550.

19. Cappelli C., Pirola I., Gandossi E., Formenti A.M., Agosti B., Castellano M. Ultrasound findings of subacute thyroiditis: a single institution retrospective review. *Acta Radiol.* 2014; 55:429–433.
20. Моргунова Т.Б., Решетник Н.А., Фадеев В.В. Цитокин-индуцированные тиреопатии. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т.7 – №1. – С.19-28.
21. Steinke JW, Borish L. Cytokines and chemokines. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006; 117 (2): 441–445.
22. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебник для вузов. ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с.
23. Bini E.J, Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2004;164(21):2371-6.
24. Koh L.K., Greenspan F.S., Yeo P.P. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid.* 1997;7(6):891–896.
25. Tomer Y., Menconi F. Interferon induced thyroiditis. *Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009;23(6):703-712.
26. Mandac J.C., Chaudhry S., Sherman K.E., Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology.* 2006; 43(4): 661-672.
27. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2. – М.: БИНОМ; 2018.

28. Hennessey J.V. Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Oct; 96 (10):3031-41.
29. Heufelder A.E., Hay I.D. Evidence for autoimmune mechanisms in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma). *Clin Investig.* 1994 Oct; 72(10):788-93.
30. Li Y., Bai Y., Liu Z., Ozaki T., Taniguchi E., Mori I., et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol. Int.* 2009 Sep; 59(9):636-41.
31. Katsikas D., Shorthouse A.J., Taylor S. Riedel's thyroiditis. *Br J Surg.* 1976 Dec; 63(12):929-31.
32. Heufelder A.E., Goellner J.R., Bahn R.S., Gleich G.J., Hay I.D. Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in Riedel's invasive fibrous thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996 Mar; 81(3):977-84.
33. Papi G., LiVolsi V.A. Current concepts on Riedel thyroiditis. *Am J Clin Pathol.* 2004; 121:S50-S63.
34. Fatourehchi M.M., Hay I.D., McIver B., Sebo T.J., Fatourehchi V. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976-2008. *Thyroid.* 2011 Jul; 21(7):765-72.
35. Marín F., Araujo R., Páramo C., Lucas T., Salto L. Riedel's thyroiditis associated with hypothyroidism and hypoparathyroidism. *Postgrad Med J.* 1989 Jun; 65(764):381-3.
36. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the Patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6): 2529-2535. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0180>;
37. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxi-

- cosis and hypothyroidism. *Am J Med.* 1991;91(5):507-511. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90187-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90187-3).
38. Yamato M, Wada K, Hayashi T, et al. Association between Serum Amiodarone and N-Desethylamiodarone Concentrations and Development of Thyroid Dysfunction. *Clin Drug Investig.* 2018; 38(1):39-48. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0582-4>.
 39. Batcher EL, Tang XC, Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Hershman JM. Thyroid Function Abnormalities during Amiodarone Therapy for Persistent Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2007; 120(10): 880-885. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.04.022>.
 40. Benjamens S, Dullaart RPF, Sluiter WJ, Rienstra M, van Gelder IC, Links TP. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(1): 9-14. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0018>.
 41. Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицын С.П. и др. Частота возникновения и предикторы развития амиодарон ассоциированных дисфункций щитовидной железы // *Терапевтический архив.* — 2005. — №10. — С. 33-39.
 42. Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental Iodine Content, Female Sex and Age Are Associated with New-Onset Amiodarone Induced Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Reactions of Amiodarone on the Thyroid. *Cardiology.* 2016; 134(3): 366-371. doi: <https://doi.org/10.1159/000444578>.
 43. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *MEDICINA (Buenos Aires).* 2017; 77: 394-404.

44. Nademanee K, Piwonka RW, Singh BN, Hershman JM. Amiodarone and thyroid function. *Progr Cardiovasc Dis.* 1989;31(6):427-37. doi: 10.1016/0033-0620(89)90017-0
45. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing Amiodarone. *JAMA.* 2007; 298(11): 1312. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.11.1312>
46. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7(2):55-66. doi: <https://doi.org/10.1159/000486957>
47. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):735-751. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.07.001>.
48. Гринева Е.Н., Цой У.А., Каронова Т.Л., Андрейченко Т.В., Богданова Г.А., Ванушко В.Э., Далматова А.Б., Данилов И.Н., Иваниха Е.В., Лебедев Д.С., Малахова Т.В., Михайлов Е.Н., Рыжкова Д.В., Татарский Б.А., Трошина Е.А., Фадеев В.В. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. — 2020. — Т.16. — № 2 — С. 12–24. doi:<https://doi.org/10.14341/ket12693>

X FƏSİL

HAMILƏLİK VƏ QALXANABƏNZƏR VƏZİYYƏT

Reproduktiv sistem və qalxanabənzər vəzi bir-biri ilə sıx qarşılıqlı əlaqədədir, bu onların mərkəzi requlyasiyasının ümumi mexanizmləri ilə izah olunur. Reproaktiv yaşda olan qadınlarda qalxanabənzər vəzinin patologiyasına, digər hər hansı populyasiyalara nisbətən daha çox rast gəlinir, ona görə də patologiyanın qalxanabənzər vəzin inkişafının bütün mərhələlərinə təsirinin öyrənilməsi və reproduktiv sistemin fəaliyyəti menstrual siklin requlyasiyası, mayalanma ehtimalı, hamiləliyin daşınması, doğuşdan sonrakı dövrün gedişi və laktasiya son dərəcə vacibdir.

Manifest hipotireoz qadının reproduktiv funksiyasına neqativ təsir göstərir. Məsələn, TSH $>15\text{mVd/l}$ səviyyəsində eutireoid qadınlarda 12% ilə müqayisədə menstrual siklin pozğunluqları 68% yer almışdır [1]. Bəzi məlumatlara görə, TSH artması daha tez-tez mayalanma ilə çətinliklər yaşayan qadınlarda müşahidə olunur [2,3]. Əksəriyyət mütəxəssislərin fikrincə, subklinik hipotireozun hamiləliyin baş verməsi fürsətinə neqativ təsirinin lehinə kifayət qədər məlumat yoxdur [4].

QBV-nin patologiyasının reproduktiv sağlamlığa təsiri və onun diaqnostikası və müalicəsinin prinsipləri

1. Hamiləlik zamanı QBV-nin fəaliyyətində dəyişikliklər baş verir.
2. Hamiləlik QBV-ni stimullaşdıran güclü faktordur və o, müəyyən şərtlərdə patoloji mənə ala bilər.
3. Dölün normal inkişafı üçün, ilk əvvəl embriogenezin erkən mərhələlərində tireoid hormonların normal səviyyəsi vacibdir.
4. Hamilələrdə QBV xəstəliklərinin diaqnostikası və müalicəsinin prinsipləri standart diaqnostika-müalicə yanaşmalarından əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənir.
5. Həm hipotireoz, həm də tireotoksikoz qadınlarda fertilliyi aşağı sala bilər və dölün inkişafında pozulmaların risk faktorudur.

6. Hamiləlik həm hipotireoz, həm də tireotoksikoz fonunda inkişaf edə bilər.
7. Qalxanabənzər vəzinin funksiyasının pozulmaları olan qadınlarda hamiləliyin dayandırılmasına göstərişlər zəruri dərəcədə məhduddur.
8. Hamiləlik zamanı qalxanabənzər vəzinin patologiyasının cərrahi müalicəsinə olan göstərişlər zəruri dərəcədə məhduddur.

Tireoid hormonlarının əsas funksiyası embrional genəzin bütün inkişafı boyunca əksər orqanların və sistemlərin, hamiləliyin birinci həftəsindən başlayaraq, inkişafını təmin etməkdir. Bununla əlaqədar olaraq, QBV hər bir funksiyasının pozulması, hətta yüngül yod çatışmazlığı şəraitində belə inkişaf edərsə, dölün sinir və digər sistemlərinin pozğunluqlarının inkişaf riskini daşıyır.

Hamiləlik boyunca tireoid hormonların və yodun metabolizminin dəyişməsi, ana və dölün hipofizar-tireoid sistemlərinin dinamik dəyişən qarşılıqlı təsiri ona gətirir ki, hamilələrdə QBV xəstəliklərinin diaqnostikası və müalicəsinin prinsipləri ənənəvi üsullardan mühüm dərəcədə fərqlənir.

Hamiləlik zamanı qalxanabənzər vəzinin fəaliyyətinin xüsusiyyətləri

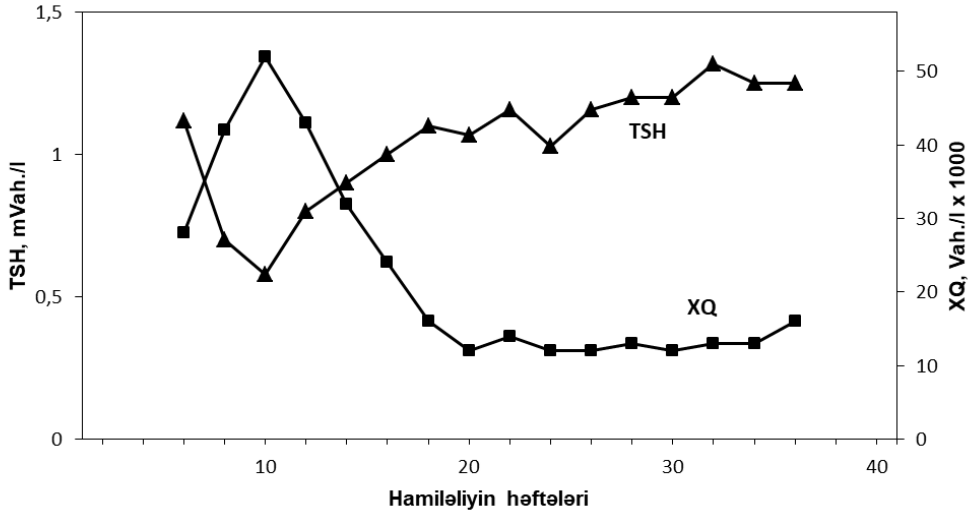
Qadınlarda hamiləliyin artıq ilk həftələrindən QBV-nin fəaliyyətində dəyişikliklər baş verir. Ona bir çox amillər təsir göstərir və onların bir çoxu birbaşa və ya dolaylı QBV-ni stimullaşdırır. Daha çox hallarda bu hamiləliyin birinci yarısında baş verir. Çünki bu dövrdə dölün öz QBV-si hələ fəaliyyətə başlamır və bütün embriogeneza ana tireoid hormonları ilə təchiz edilir. Ümumilikdə, hamiləlik zamanı tireoid hormonların sintezi normada 30-50% artmış olur.

Hamiləlik zamanı QBV-nin fəaliyyətinin fizioloji dəyişiklikləri

- 1) QBV-nin xorionik qonadotropinlə hiperstimulyasiyası:
 - a) hamiləliyin birinci yarısında TSH səviyyəsinin fizioloji enməsi;
 - b) tireoid hormonların sintezinin artması.
- 2) qaraciyərdə təq-ın sintezinin artması:
 - a) tireoid hormonların ümumi fraksiyasının səviyyəsinin yüksəlməsi;
 - b) hamilə qadının orqanizmində tireoid hormonların ümumi səviyyəsinin artması.
- 3) yodun sidiklə ekskresiyasının və yodun transpləntar keçirilməsinin güclənməsi
- 4) pləntada tireoid hormonların yodsuzlaşdırılması.

Hamilə qadının QBV-nin ən güclü stimulyatoru, plənta tərəfindən sintez olunan, xorionik qonadotropindir (XQ). Bu hal çox vaxt hamiləliyin birinci yarısında baş verir. Öz strukturuna görə XQ TSH-a yaxındır (eyni olan α -subvahidlər, müxtəlif β -subvahidlər) və böyük miqdarda o, tireoid hormonların sintezinin stimullaşdırılmasına gətirən, TSH-a bənzər effektlər göstərmək bacarığına malikdir. Hamiləliyin birinci üçaylığında (6-15 həftə), XQ-nin göstərdiyi effektlər hesabına, tireoid hormonların sintezi bir qədər artır. Bu da öz növbəsində, TSH-ın sintezini azaldır. IXQ səviyyəsinin 10000 ME/l artması sərbəst T_4 0,6 mmol/l artmasına səbəb olur və TSH bazal səviyyəsini 0,1 mVah/l qədər azaldır. TSH və XQ-nin sintezi arasındakı münasibət şəkil. 10.1-də əyani verilmişdir.

Şəkil. 10.1-dən görüldüyü kimi, hamiləliyin birinci üçaylığında XQ-nin səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir, TSH-ın səviyyəsi isə aşağıdır. Sonralar, hamiləlik müddəti artdıqca bu hormonalrın sintez səviyyəsi bir-birinin əksinə dəyişir və TSH səviyyəsi normaya yaxınlaşır. Ən azı 20% qadınlarda hamiləliyin birinci yarısında normada TSH-ın səviyyəsinin aşağı olması müəyyən olunur. Çoxdöllü hamiləlikdə, IXQ səviyyəsi çox yüksək dəyərlərə çatdıqda, hamiləliyin birinci yarısında TSH səviyyəsi demək olar ki, çox azalır, bəzən depressiyaya uğrayır.



Şəkil. 10.1. Hamiləliyin müxtəlif həftələrində XQ və TSH səviyyələri arasındakı münasibət

(Hamiləliyin ilk həftələrindən, TSH ilə struktur homologiyası olan, XQ-nin təsiri altında QBV-nin tireoid hormonlarının sintezi stimullaşır. Bununla əlaqədar olaraq, əks əlaqə mexanizmi üzrə TSH-ın sintezi zəifləyir və hamiləliyin birinci yarısında təqribən 20% hamilələrdə onun səviyyəsi azalmış olur. Göstərilən proseslərin nəticəsində 2% hamilələrdə tranzitor hestasion hipertireoz inkişaf edir ki, bu da Qreyvs xəstəliyi ilə differensial diaqnostikanı tələb edir. Hamiləliyin ikinci yarısından başlayaraq TSH-ın səviyyəsi tədricən yüksəlməyə başlayır).

Hamiləlik zamanı estrogenlərin sintezinin artması baş verir, bu qaraciyərdə tiroksinbirləşdirici qlobulinin sintezinə stimulyasiyaedici effekt göstərir. Bundan başqa, hamiləlikdə TBQ sial turşuları ilə birləşməsi artır, bu isə onun klirensinin əhəmiyyətli azalmasına səbəb olur. Nəticədə hamiləliyin 18-20-ci həftəsində TBQ səviyyəsi ikiqat artır. Bu isə TBQ ilə əlavə miqdarda sərbəst tireoid hormonlarının birləşməsinə gətirib çıxarır. TSH tərəfindən QBV əlavə stimulyasiyası QBV hormonlarının tranzitor azalmasının nəticəsi olaraq, T_4 və T_3 sərbəst fraksiyaları normal səviyyədə saxlınır, halbuki bütün hamilələrdə normada ümumi T_4 və T_3 səviyyəsi yüksək olur.

Tireoid hormonlarının metabolizmində və bu hormonların və yodun anadan dölə ötürülməsində plasenta aktiv iştirak edir. Plasentada deyodinazlar (5 - deyodinazın III tipi ən aktivdir) fəaliyyət göstərirlər, ananın T_4 deyodinasiyası reversiv T_3 qədər kataliz edir və bu amniotik mayədə yüksək konsentrasiyada mövcuddur. Bu reaksiyada sərbəst buraxılan yod dölə ötürülür və onun tireoid hormonlarının sintezi üçün istifadə oluna bilər. Beləliklə, hamilənin tireoid hormonları döl üçün əlavə yod mənbəyinə çevrilə bilər, yod defisiti şəraitində ən əhəmiyyətlidir. Hamilənin tireoid hormonlarının aktiv deyodinasiyası həm də onun QBV dolayı stimulyasiyasına səbəb olur. Plasentada D3 varlığına baxmayaraq, ananın T_4 transplentar ötürülməsi baş verirdə olan dölün T_4 $\frac{1}{4}$ hissəsi anaya mənsubdur [5]. Ana tiroksin dölün qalxanabənzər vəzisi fəaliyyətə başlayana qədər və hətta hamiləliyin üçaylığın sonunda fetal mayədə təyin olunur. Döldə kolloidin depolaşması azdır, bu isə yodun bloklaşma təsirinə qarşı yüksək həssaslığa səbəb olur.

Məlumdur ki, hamiləliyin I üçaylığında tiroksinə triyodtironin fondunun formalaşmasında xüsusi rola məxsusdur. Bu hormon onun kifayət qədər səviyyədə varlığı trofoblastların differensiasiyasını təmin edir və tiroksinlə qarşılıqlı əlaqədə xorionun xovlarının inkişafı, eləcə də boy faktorlarının - parakrin requlyatorlarının, və eyni vaxtda tireotropinin təsiri və damar endotelial boy faktorunun sintezi, öz növbəsində, plasentanın damarlarının böyüməsini stimulyasiya edir.

Dölün qalxanabənzər vəzisinin embriologiya və fiziologiyası

Xatırladaq ki, QBV döşənməsi entodermadan embrional inkişafın 3-4-cü həftəsində, qəlsəmə ciblərinin 1 və 2 cütləri arasında udlaq divarının qabarması kimi davam edir. Təxminən elə bu vaxtda sinir lövhəsindən MSS döşənməsi baş verir: dendrit və aksonal artım prosesləri, sinaptogenez, neyronal miqrasiya və mielinizasiya aktivliyə başlayır,

bunlar tireoid hormonları kifayət səviyyədə olmadan adekvat inkişaf edə bilməz.

Dölün QBV yodu hamiləliyin yalnız 10-12 həftəsindən mənimsəmək qabiliyyətini əldə edir, tireoid hormonlarını sintez və ifraz etmək yalnız 15-ci həftədən başlayır. Təxminən elə bu vaxtda hipotalamo-hipofizar sistemin yetişməsi baş verir və dölün qanında TSH təyin olunması başlayır. Beləliklə, praktik olaraq, hamiləliyin bütün birinci yarısında dölün QBV hələ fəaliyyət göstərmir, onun inkişafı isə tam hamilə qadının tireoid hormonlarından asılıdır, deyildi ki kimi, bu dövrdə normal olaraq əhəmiyyətli dərəcədə artır. Hətta dölün QBV hormonların sintezinə başladıqdan sonra hamiləliyin ikinci yarısında ananın hormonları öz rolunu itirmir. Məhz bu qanunauyğunluq ondan irəli gəlir ki, hər hansı bir genetik hipotiroksinemiya tam olaraq hamiləliyin erkən dövrlərində daha xoşagəlməz təsirlərə malik olur.

Baxmayaraq keçmişdə hamilənin tireoid hormonlarının plasentadan keçməməzliyi hesab olunmasını normada plasenta tireoid hormonları üçün keçiricidir. Bununla belə QBV aplaziyası ilə (anadangəlmə hipotireoz) inkişaf etmiş və doğulmuş uşağın imkanı, hamilənin tireoid hormonlarının hesabına orqanların və sistemlərin formalaşması bu vəziyyəti təkzib edir. Bu zaman hipotireozun aydın klinik əlamətləri doğulan belə uşaqların 90%-də qeyd olunmur. Doğuşdan bir neçə gün sonra ananın tireoid hormonlarının səviyyəsi qanda progressiv olaraq düşür, əgər erkən dövrlərdə maksimal əvəzedici terapiyaya başlanmazsa, uşaqda hipotireozun ağırlaşması inkişaf edəcək.

III tip 5- deyodinazanın yüksək aktivliyi sayəsində plasenta tireoid hormonları üçün tam keçirici deyil. Hamilələrdə tireotoksikozun müalicəsində TSH səviyyəsinin normallaşması ilə sərt kompensasiyaya nail olmağa, plasentadan potensial keçərək və dölün QBV bloklaşdıran böyük dozalarla tireostatiklərin təyin olunmasına ehtiyac yoxdur.

Ananın TSH plasentadan keçmir, lakin yod, tireoliberin, immunoglobulinlər və tireostatiklər ondan asanlıqla nüfuz edir. Tireosta-

tiklərdən lipofil PTU plasentadan və ana südündən daha pis nüfuz edir, hamiləlik zamanı tireotoksikozun müalicəsində seçim preparatı sayılır.

Volf-Çaykov effektindən “sürüşmək” qabiliyyəti dölnü QBV təxminən doğuşdan bir ay əvvəl, hamilənin orqanizminə xroniki olaraq böyük dozadan yodun yeridilməsi (amiodaron şəklində və b.) dölnü QBV funksional pozğunluğu təhrik edə bilər.

Hamiləlik zamanı qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin diaqnostikası

Göstərilədiyi kimi, hamiləlik zamanı QBV xəstəliklərinin diaqnostikası ümumi qəbul olunmuş prinsiplərdən fərqlənir.

Hamiləlik zamanı qalxanabənzər vəzi xəstəliklərinin diaqnostikasının ümumi prinsipləri

1. Bir qayda olaraq müştərək TSH və sT_4 səviyyələrinin müəyyən edilməsi lazımdır.
2. Hamiləlik zamanı, ümumi T_4 (T_3) səviyyəsinin müəyyən edilməsi və TSH səviyyəsinin müəyyən edilməsində aşağı həssaslıqlı üsullardan istifadə olunması informativ deyildir.
3. Hamiləliyin birinci yarısında, 20-30% qadınlarda TSH-ın səviyyəsi normada azalmış olur.
4. T_4 və T_3 -ün ümumi səviyyələri normada həmişə yüksək olur (təqribən 1,5 dəfə).
5. Birinci üçaylıqda təqribən 2% hamilələrdə sT_4 -ün səviyyəsi bir qədər yüksəlmiş və 10% qadınlarda isə TSH zəifləmiş olur.
6. Hamiləliyin sonrakı dövrlərində, normada TSH-ın normal səviyyəsində çox vaxt sT_4 -ün aşağı normal və ya hətta aşağı sərhədə enmiş səviyyəsi müəyyən olunur.
7. QBV-nin patologiyasının terapiyasının monitorinqi üçün, bir qayda olaraq, sT_4 və TSH səviyyələrinin müştərək, hamilədə tireotoksikozun müalicəsində isə yalnız tək sT_4 səviyyəsinin müəyyən edilməsindən istifadə olunur.

Tireotrop hormon

Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi, TSH-ın səviyyəsi hamiləliyin birinci yarısında (hamiləlik olmadıqda, norma 0,4-4,0 mVah./l) təqribən

20% qadınlarda tranzitor olaraq aşağı salınmış olur. TSH-ın səviyyəsinin müəyyən edilməsi üçün yüksək həssaslıqlı test-sistemlərdən istifadə olunduqda, çox vaxt onun zəif azalması – 0,1-0,4 mVah./l aşkar edilir. Bununla belə, bir sıra hallarda, xüsusən də çoxdöllü hamiləlikdə, o tamamilə azala bilər. TSH səviyyələri kişi cinsinə mənsub olan dölə hamilə olan qadınlarda bir qədər yüksək ola bilər [6,7]. Köhnə aşağı həssaslıqlı üsullardan istifadə olunduqda, daha tez-tez TSH-ın sıfır səviyyədə olması aşkar ediləcək ki, bu da köhnə test-sistemlərin hamilələrdə QBV-nin funksiyasının dəyərləndirilməsi məqsədilə istifadə edilməsini yararsız edir. TSH səviyyəsinin ən aşağı göstəriciləri orta hesabla hamiləliyin 10-12-ci həftələrinə rast gəlir. Bununla belə, ayrı-ayrı hallarda o, hətta hamiləliyin daha gec dövrlərinə qədər azalmış qala bilər. 2011 ildə ATA hamiləlik zamanı sabit üçaylıq spesifik TSH normalarından istifadə etməyi təklif etmişdir: I üçaylıqda 0,1-2,5mVah/l, II üçaylıqda 0,2-3,0 mVah/l və III üçaylıqda 0,3-3,0 mVah/l spesifik region və ya tibb mərkəzi normaları üçün təyin etmək imkanları olmadığı halda [8]. TSH oxşar sabit referens dəyərlərini ETA tövsiyə etmişdir: I üçaylıqda 0,1-2,5 mVah/l, II üçaylıqda 0,2-3,0 mVah/l və III üçaylıqda 0,3-3,5 mVah/l [9]. Amma tədqiqatlara görə, hamiləlik zamanı rast gəlinən tireoid patologiyaları tədqiq olunan populyasiyadan, hamiləliyin müddətindən, QBV olan autoimmün prosesin markerlərindən asılıdır. Hamiləlik zamanı TSH sabit normalarından istifadə edərkən subklinik hipotireozun aşkar olunması kəskin artmış və bəzi populyasiyalarda 6,1-27,8% çatmışdır [10,11.12].

10.1-ci cədvəldə müxtəlif assosiasiyaların hazırlıq periodunda və hamiləlik periodunda QBV funksiyasının qiymətləndirilməsinə dair tövsiyələr verilmişdir.

Hamiləlik	Təşkilat	Təvsiyə
Hamiləliyə hazırlıq	American Society for Reproductive Medicine (2015) [4] American Thyroid Association (2017) [6]	Sonsuzluğu olan qadınlarda TSH təyini Mayalanmadan əvvəl ümumi TSH testi üçün kifayət qədər sübut yoxdur, KRT planlaşdıran qadınlardan başqa və ya anamnezində TPO qarşı yüksək AC səviyyəsi olan qadınlarda
Erkən hamiləlik	European Thyroid Association (2021) [13] European Thyroid Association (2014) [9] Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (2013) [14] Korean Thyroid Association (2014) [15] Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists (2015) [16] American Thyroid Association (2017) [6]	Sonsuzluğu olan bütün qadınlara TSH və Anti-TPO qarşı AC skriningi Ümumi skrining aparılması təvsiyə olunmur amma əksəriyyət müəlliflər əvvəllər olduğu kimi bütün hamilələrə TSH təyin edilməsinin tərəfdarıdır Birinci üç aylıqda bütün hamilə qadınların hipotireoz skriningi üçün kifayət qədər dəlil yoxdur, lakin QBV disfunksiyasının yüksək riski olan hamilələrin aktiv axtarış təvsiyələri ilə razılaşımlar; Xəstələrdə TSH skriningi, əgər varsa hamiləliyin planlaşdırılması: - anamnezində QBV xəstəliyi - QBV disfunksiyasının simptomları - QBV qarşı artmış anticisimlər - Ur - Anamnezində başın və ya boyun şöbəsinin şüalandırılması - QBV əvvəlki əməliyyat - Diabet 1-ci tip və ya digər auto-immun xəstəlik - Anamnezində hamiləliyin pozulması, vaxtıdan əvvəl doğuşlar ya da sonsuzluq

	<p>American College of Obstetricians and Gynecologists [7]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ailə üzvlərində autoimmün xəstəliklər və ya QBV disfunksiyaları - Amiodaron və ya litium preparatlarından, yaxud yaxında yodla radioizotop müayinədən istifadə olunması - Orta və ya ağır yod çatışmazlığı olan regionda yaşamaq - BKİ 40 və artıq - 30 yaşdan yuxarı - 2 artıq əvvəlki hamiləlik TSH skrininqi bu halda: - QBV və ya ŞD 1-ci tip xəstəliklərinin şəxsi və ya ailə tarixi - QBV xəstəliklərinin simptomları
--	--	--

TSH səviyyəsinin azaldılması, hamilələrdə qusmanın (hypertesis gravidarum) yüksək tezliyi ilə uyğunlaşır. Bununla belə bu hadisələr arasında patogenetik əlaqənin olması güman edilmir, çünki patoloji tireotoksikozda (Qreyvs xəstəliyi) hamiləlik zamanı qusma hallarına adi tezliklə rast gəlinir.

Hamilələrdə TSH səviyyəsinin fizioloji enməsi, patoloji tireotoksikozla differensial diaqnostikanın aparılmasını tələb edə bilər, xüsusilə də, xəstədə fT_4 səviyyəsinin bir qədər yüksək olması aşkar olunarsa. Vəziyyət onunla çətinləşir ki, normal hamiləlikdə belə, birinci üç aylıqda bir çox qadınlarda tireotoksikoza xas olan simptomlara taxikardiya, ümumi zəiflik, arıqlama, nəbz təzyiqini yüksək olmasına rast gəlinir. Ümumiyyətlə, differensial diaqnostika aparıldığı zaman, məhz TSH səviyyəsinin fizioloji azalmasından bəhs edildiyindən başlamaq lazımdır. Çünki, hamilə qadınların ümumi qrupunda patoloji tireotoksikoza) bu yaş qrupunda praktiki olaraq həmişə Qreyvs xəstəliyi ilə bağlıdır), nisbətən nadir hallarda rast gəlinir. Bundan başqa, Qreyvs xəstəliyi zamanı TSH-ın səviyyəsi, bir qayda olaraq, əhəmiyyətli dərəcədə azalır ya da tamamilə yatırılır, tireoid hormonların səviyyələri isə

sərhədə qədər deyil, əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlmiş olurlar. Qreyvs xəstəliyi zamanı, 50% hallarda endokrin oftalmopatiyaya rast gəlinir və QBV-nin exostrukturunun xarakterik dəyişməsi ilə onun böyüməsi aşkar olunur. Bununla yanaşı, T_4 və TSH səviyyələrinin dinamikasının qiymətləndirilməsi də vacib diaqnostik əhəmiyyət daşıya bilər. Çünki, patologiya olmadıqda hamiləlik müddəti artdıqca bu göstəricilər tədricən normaya gələcəkdir.

Etnik mənsubiyyət həmçinin hamiləlik zamanı genetik, mədəni, qida fərqləri hesabına QBV funksiyasına təsir göstərə bilər [17,18]. Qismən referens intervallarda müxtəlif ölkələrdə hamiləlik zamanı tireoid hormonları üçün fərqlər bununla əlaqədardır. Daha çox BKİ daha çox TSH səviyyəsilə və sərbəst triyodtironinlə, aşağı səviyyə sərbəst T_4 assosiasiya olunur [19, 20].

2017 ildə ATA sabit istinad dəyərlərini hamiləlik zamanı TSH və sərbəst T_4 səviyyələri üçün şübhə altına almışdır. ATA spesifik populyasiya və hamiləlik üçaylığı üçün TSH normalarını sayaraq tövsiyələrə davam edir, yalnız belə olmadıqda TSH yuxarı sərhədi kimi 4,0 mVah/l mənasından istifadə etməyi təklif edir [6].

Nəticədə, onu qeyd edək ki, hamiləliyin birinci yarısı üçün TSH-ın azalmış səviyyəsi olmasa da, ən azından aşağı normal səviyyəsi xarakterikdir. Hamiləliyin erkən dövrlərində TSH-ın yüksək normal səviyyədə aşkar olunmasına ayrı-ayrı hallarda levotiroksinlə (Levotiroksin) terapiya təyin edilməsinə göstəriş kimi baxıla bilər.

Tireoid hormonlar

Göstəriləyi kimi, hamiləlik zamanı QBV-nin funksiyasının qiymətləndirilməsi üçün ümumi tireoid hormonların səviyyəsinin müəyyən edilməsi informativ deyildir, çünki o həmişə yüksək olacaqdır. Hamiləliyin birinci üçaylığında sT_4 -ün səviyyəsi, bir qayda olaraq, yüksək normaldır, lakin TSH səviyyəsi aşağı olan hamilələrin 10%-də (bütün hamilələrin 2%) normanın yuxarı həddindən (norma 11,5-22 pmol/l) də yüksək olur. Bir qayda olaraq, sT_3 -ün səviyyəsi sT_4 ilə eyni

istiqlamətdə dəyişir, lakin daha nadir hallarda yüksəlmiş olur. Ümumiyyətlə, sT_3 -ün səviyyəsinin müəyyən olunmasına çox az hallarda ehtiyac duyulur. TSH-ın səviyyəsinin fizioloji azalması ilə sT_4 səviyyəsinin yüksəlməsi vəziyyətini bəzən *tranzitor hestasion hipertireoz* kimi qeyd edirlər. Tranzitor hipertireoz zamanı ayrı-ayrı hallarda sT_4 səviyyəsi 40 pmol/l-ə qədər və daha çox yüksələ bilər, lakin normadan bir qədər yüksək olur. Yuxarıda göstəriləyi kimi, bu vəziyyət Qreyvs xəstəliyi ilə differensial diaqnostika tələb edir.

Hamiləlik müddəti artdıqca sT_4 səviyyəsi tədricən azalacaqdır və hamiləliyin sonuna doğru çox vaxt aşağı norma səviyyəsində olur. Bir sıra xəstələrdə, hətta QBV patologiyası olmayan və fərdi yod profilaktikası qəbul edənlərdə belə hamiləliyin son müddətlərində sT_4 -ün sərhəd enməsi ilə TSH-ın normal səviyyəsi aşkar oluna bilər. Baxmayaraq ki, bu müstəsna vəziyyətə daha çox yod defisiti zamanı rast gəlinir, onu patologiya kimi izah etmək və hamiləliyin son müddətlərində bu vəziyyətdə (normal TSH, hədd üzrə azalmış fT_4) əvəzedici terapiya təyin etmək tələb olunmur. sT_4 səviyyəsinin enməsini hamiləliyin sonuna doğru plazmanın tiroksin əlaqələndirici aktivliyinin əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlməsi və bu hormonun təyin olunması üsulu ilə əlaqələndirirlər. İki mərhələli üsuldan istifadə etməklə sT_4 səviyyəsinin müəyyən edilməsi zamanı əvvəlcə T_4 əlaqəli və sərbəst fraksiyalara parçalanır və bundan sonra sT_4 səviyyəsi tədqiq olunur. Kliniki praktikada daha tez-tez istifadə olunan, bir mərhələli üsulda sT_4 -ün səviyyəsinin müəyyən olunması əlaqəli fraksiyanın olması ilə baş verir. O da, hamiləliyin son müddətlərində baş verən, TƏQ-ın səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlməsi vəziyyətində sT_4 -ün həqiqi səviyyəsinin kiçildilməsinə gətirə bilər.

Levotiroksin terapiyası alan xəstələrdə sT_4 -ün səviyyəsinin təyin olunması zamanı, hormonal analiz üçün qan alınmasından qabaq preparat qəbul edilmir, çünki bu halda tədqiqatın nəticələri bir qədər yüksəldilmiş olurlar. Yalnız tək TSH səviyyəsi təyin olunarsa, qan

verilməzdən əvvəl Levotiroksin qəbul edilməsi tədqiqatın nəticələrinə heç cür təsir göstərməz.

Qalxanabənzər vəziyə qarşı anticisimlər

QBV-nin autoimmun patologiyaya diaqnostikası üçün anticisimlər arasında yalnız tireoid peroksidazaya olan anticisimin səviyyəsinin tədqiq olunması məqsədə uyğundur. Çünki tireoqlobulinə olan anticisimlərin təcrid olunmuş daşınmasına nadir hallarda rast gəlinir və diaqnostik dəyəri aşağıdır. TPO-AT-nin daşıyıcılığı populyasiyada yayılmış haldır və heç də həmişə patoloji mənə daşımır. Hamilələrin representativ seçimində səviyyəsi 100 mVah./l-dən yuxarı olan anticisimlərə qadınların təqribən 10%-də rast gəlinir. Həm ayrılıqda, həm də birlikdə, tireoid statusunun dəyişikliyi, hamiləliyin başlanması və gedişi ilə, spontan abortlar [21-24], düşük [25] və vaxtından əvvəl doğuşlar [26-28] kimi ağırlaşmalarla assosiasiya olunur. Həm də qeyd olunmuşdur ki, Anti-TPO yüksək olan qadınlar hamiləlik vaxtı İXQ ilə stimulyasiyaya daha pis cavab verirlər. Anti-TPO nə qədər yüksəkdirsə, sərbəst T_4 və TSH səviyyəsinin dəyişməsi şəklində İXQ stimulyasiyasına daha pis cavab verir [28].

Ultrasəs müayinəsi

QBV-nin həcmnin (qadınlarda normada 18 ml-dən aşağıdır) dəqiq müəyyən edilməsinə, terapiya fonunda onun dinamikasını izləməyə imkan verir. Bundan başqa, USM düyünlü törəmələrin ölçülərinin dəqiq müəyyən edilməsinə, QBV-nin exostrukturunun qiymətləndirilməsinə imkan verir. Bu da öz növbəsində, müxtəlif xəstəliklərin differensial diaqnostikasına bilavasitə yardım edə bilər. Hamiləlik ərzində QBV-nin həcmnin tədricən böyüməsi baş verir ki, bu da onun hiperstimulyasiyası ilə əlaqədardır. Patologiya olmadıqda və yodun normal istehlakı zamanı hamiləliyin sonuna doğru QBV-nin həcmi nadir hallarda normativ göstəricidən (18 ml) yüksək olur və doğuşdan sonrakı il ərzində ilkin vəziyyətinə qayıdır. Hamiləlik QBV-nin USM aparılmasına əks göstəriş deyil.

Punksiya biopsiya

Qalxanabənzər vəzidə palpasiya olunan və/və ya diametri 1 sm.-dən böyük olan düyünlü törəmələrin aşkar olunduğu zaman düyünlü urun differensial diaqnostikası üçün göstərişdir. Hamiləlik QBV-nin punksiya biopsiya aparılması üçün əks göstəriş deyil.

Digər testlər

Hamiləlik zamanı QBV-nin sintiqrafiyası və radioizotop preparatlardan istifadə olunması əks göstərişdir.

Yod çatışmazlığı xəstəlikləri

ÜST-nin təyinatına görə, populyasiyada yod çatışmazlığı səbəbindən inkişaf edən və yod istehlakının normallaşması zamanı aradan qalxa bilən bütün patoloji vəziyyətlər yod çatışmazlığı xəstəlikləri (YÇX) kimi təyin edilirlər. Yodun orqanizmə kifayət qədər daxil olması, QBV hormonlarının sekresiyasının normal sintezinin saxlanması, ardıcıl uyğunlaşma prosesləri zəncirinin inkişafına gətirib çıxarır. Əgər bu hormonların çatışmazlığı uzun müddət saxlanarsa, onda uyğunlaşma mexanizmləri pozular və YÇX inkişaf edir. Bu termin ÜST tərəfindən daxil edilmişdir və bununla ÜST QBV xəstəliklərinin yod çatışmazlığının yeganə və ən ağır nəticə olmadığı faktını qeyd etmiş olur (cədvəl 10.2).

Dünyanın bir çox yerlərində YÇX səhiyyənin ciddi problemdir. ÜST-in məlumatına görə dünya əhalisinin 30% YÇX-nin inkişaf riskinə aiddir. O cümlədən, 500 mln.-dan çox adam ağır yod çatışmazlığı və endemik urun yüksək yayıldığı ərazilərdə yaşayırlar. Təqribən 20 mln. adamda yod çatışmazlığı əqli geriliyə səbəb olmuşdur. YÇX-nin spektri olduqca genişdir, bununla belə onlardan daha ağırları birbaşa reproduktiv funksiyanın pozulması ilə əlaqədardır ya da perinatal inkişaf edirlər (anadangəlmə anomaliyalar, endemik kretinizm, neonatal ur, hipotireoz, fertilliyin azalması).

Yod çatışmazlığı patologiyalarının spektri (ÜST, 2007)

Yaş qrupları	Patologiya
Bətdaxili dövr	Abortlar Ölü doğuş Anadangəlmə anomaliyalar Perinatal ölümün artması Uşaq ölümünün artması Nevroloji kretinizm: ○ əqli gerilik ○ karlıq ○ çəpgözlük Miksedematoz kretinizm (hipotireoz, çırtanlıq): ○ əqli gerilik ○ alçaqboyluluq ○ hipotireoz Psixomotor pozulmalar
Yeni doğulmuşlar	Neonatal hipotireoz
Uşaq və yeniyetmələr	Əqli və fiziki inkişafın pozulmaları
Böyüklər	Ur və onun ağırlaşmaları Yodla induksiya olunmuş tireotoksikoz
Bütün yaşlar	Ur Hipotireoz Koqnitiv funksiyanın pozulmaları Nüvə qəzaları zamanı yod qəbulunun artması

Hamiləlik zamanı yod çatışmazlığı şəraitində qalxanabənzər vəzin fəaliyyəti

Hamiləlik ana və döl orqanizminə yod çatışmazlığının təsirini mümkünləşdirən ən güclü faktordur. Hamilə qadının QBV-nin yuxarıda sadalanan bütün stimulyasiya mexanizmləri fizioloji xüsusiyyət daşıyırlar və qadın endokrin sisteminin hamiləliyə uyğunlaşmasını təmin edirlər. Tireoid hormonların sintezinin əsas substratı yodun adekvat miqdarda olması zamanı hər hansı bir xoşagəlməz nəticələr baş verməyəcək. Hamiləlik zamanı (hətta birbaşa ondan öncə) yodun orqanizmə az miqdarda daxil olması QBV-nin xroniki stimulyasiyasına, nisbi

hipotiroksinemiya və həm anada, həm də döldə urun formalaşmasına gətirir. Bir sıra tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, hətta yüngül yod çatışmazlığı şəraitində belə hamiləliyin birinci üçaylığında sT₄-ün səviyyəsi yod profilaktikası alan qadınlara nəzərən 10-15% aşağı olur.

Onu da qeyd etmək lazımdır ki, “nisbi hestasion hipotiroksinemiya” termini bu gün hələ ki, nəzəriyyə əsaslıdır, çünki bu vəziyyət üçün konkret diaqnostik meyarlar yoxdur. Başqa sözlə, hələ bu hamilə qadının hormonal müayinəsi zamanı qoyula bilən diaqnoz deyil.

Nisbi hestasion hipotiroksinemiya dedikdə elə bir fenomen başa düşülür ki, hamilə qadında müxtəlif səbəblərdən T₄-ün səviyyəsi bu fizioloji vəziyyət üçün lazımı həddə çatmır, lakin bununla belə hamilə olmayan sağlam şəxslər üçün norma hüdudunda qalır. Qeyd edildiyi kimi, hamiləliyin birinci yarısında dölün adekvat inkişafı üçün T₄-ün sintezi 30-50% artmalıdır. Qadın yod çatışmazlığı şəraitində yaşayarsa artıq hamiləliyə qədər onun QBV-si bu və ya digər dərəcədə özünün ehtiyat imkanlarını sərf edir və hətta güclü kompensator mexanizmlərdən istifadə olunması belə, bir sıra hallarda tireoid hormonların sintezinin o dərəcədə artırılmasını təmin etməyə kifayət edə bilməz. Nəticədə, QBV-nin hiperstimulyasiyası lazımi nəticəni vermir və patoloji əhəmiyyət kəsb edir və hamilədə urun formalaşmasına gətirir. Yod çatışmazlığı şəraitində dölün psixomotor inkişafındakı pozulmaların patogenezi də bu məhz fenomenlə bağlıdır. Analoji proseslər QBV-nin hormon sintezinə qabiliyyəti hər-hansı patoloji proseslə, məsələn, xroniki autoimmun tireoiditlə, aşağı düşdükdə inkişaf edə bilirlər.

Hestasion urun genezi

Qeyd olunduğu kimi, yod çatışmazlığı şəraitində hamilə qadının QBV-sinin fizioloji hiperstimulyasiyası ur yaradan güclü faktordur və bu zaman urun əmələ gəlməsi ehtimalının yod çatışmazlığının ifadə olunması ilə birbaşa korrelyativ əlaqəsi mövcuddur. Bir sıra tədqiqatlar göstərir ki, yüngül yod çatışmazlığı şəraitində yaşayan qadınlarda QBV-nin həcmi hamiləliyin sonuna doğru hamiləlikdən əvvələ nəzərən

20-40% böyümüş olur və bu zaman 10-20% qadınlarda hamiləliyin sonunda ur formalaşır. Hamiləlik zamanı inkişaf etmiş ur sonradan tək-tək hallarda geriye inkişaf etmiş olur. Məhz hamiləlik faktoruna QBV xəstəliklərinin kişilərə nisbətən qadınlarda daha yüksək yayılması səbəblərindən biri kimi baxıla bilər.

Hamiləliyin erkən dövrlərindən başlayaraq yod çatışmazlığının aradan qaldırılması göstərilən pozulmaların korreksiyasına və hestasion urun genezinin praktiki olaraq tamamilə qarşısının alınmasına gətirir.

Dölün yod çatışmazlığı xəstəlikləri

Yod çatışmazlığı şəraitində yaşayan bütün populyasiyada yod çatışmazlığı intellektual səviyyənin aşağı düşməsinə səbəb olur. Yod çatışmazlığı ərazilərdə yaşayan əhalidə əqli inkişaf göstəriciləri (IQ-test) yod çatışmazlığı olmayan ərazilərdə yaşayanlara nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə (10-15%) aşağı olur. Buna səbəb mərkəzi sinir sisteminin formalaşdığı dövrdə, ilk növbədə də perinatal dövrdə, ən zəif belə yod çatışmazlığının xoşagəlməz təsirinə məruz qalmalarıdır.

Bununla belə, hamiləlik dövründə kifayət qədər yod almamış anaların yenidoğulmuşlarında QBV-nin həcmi normaya nəzərən əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olur. Yod çatışmazlığı ərazilərində tranzitor neonatal hipertirozinemiyanın yayılması yüksək olur ki, bu da yod çatışmazlığı gərginliyinin göstəricilərindən biridir. Ağır yod çatışmazlığı dölün psixi və fiziki inkişafında kobud pozulmalara (nevroloji və miksedematoz kretinizm) gətirə bilər.

Hamiləlik zamanı yod çatışmazlığı xəstəliklərinin profilaktikası

Yod çatışmazlığını doldurmaq üçün yod profilaktikasının müxtəlif variantlarından istifadə edirlər. ÜST və digər beynəlxalq təşkilatlar tərəfindən tövsiyə edilən daha effektiv üsul kütləvi (populyasiya üzrə) yod profilaktikasıdır ki, bu da qıdada yodlaşdırılmış duzdan istifadə olunmasından ibarətdir. Hamiləlik ən ağır YÇX-nin formalaşmasının risk dövrü olduğundan, artıq hamiləlik planlaşdırıldığı dövrdən qadınlara fərdi olaraq yodun fizioloji dozalarında (günə 200 mq) profilak-

tikasının təyin olunması məqsəduyğundur. Bu məqsədlə dəqiq doza-
laşdırılmış preparatlardan (məsələn, *Yodomarin 100/200*) və ya hamilə-
lər üçün mineral-polivitamin komplekslərindən istifadə oluna bilər.
Yod profilaktikasının bütün hamiləlik və əmizdirmə dövrü boyunca
davam etdirilməsi məqsəduyğundur. Mühüm olaraq qeyd edək ki,
hamilə qadınlarda fərdi yod profilaktikası üçün yodtərkibli bioloji aktiv
əlavələrdən istifadə olunmasından çəkinmək lazımdır.

Hamiləlik zamanı, fərdi yod profilaktikasının təyin edilməsi üçün
əhəmiyyətli dərəcədə yeganə əks göstəriş patoloji tireotoksikozdur
(Qreyvs xəstəliyi). TPO-AT daşıyıcılığı fərdi yod profilaktikası üçün
əks göstəriş deyil. Lakin bütün hamiləlik boyu QBV-nin funksiyasına
dinamik nəzarətin olmasını tələb edir.

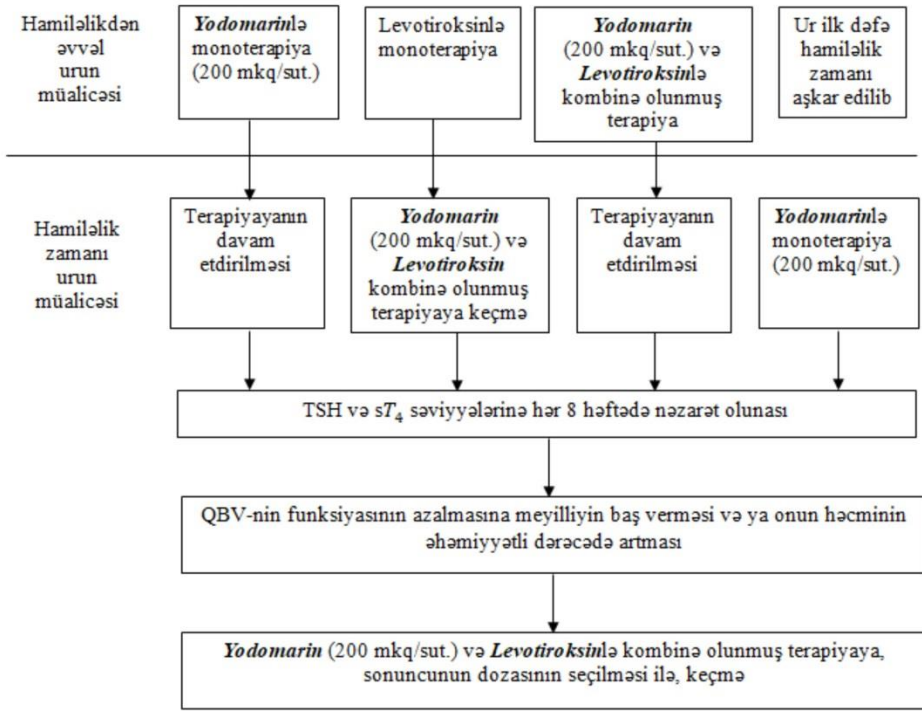
200 mkq yod qəbulu yolu ilə aparılan fərdi yod profilaktikası
populyasiya profilaktikası fonunda aparılır, yəni hamilə qadın və ya
yenidoğulmuş olan ailələrdə yodlaşdırılmış duzdan istifadə olunması
eyni həcmdə saxlanılır.

Hamiləlik zamanı eutireoid urun müalicəsi

Xəstədə eutireoid urun olması və bu səbəbdən onun müalicə alma-
sı hamiləliyin planlaşdırılmasına əks göstəriş deyildir. Nadir hallarda
çox böyük urun və kompressiya halının olması müstəsna təşkil edir.
Hamiləliyin planlaşdırılması üçün əsas şərt eutireozun etibarlı şəkildə
saxlanması və bu məqsədlə lazım gəldikdə levotiroksin təyin olun-
masıdır.

Hamiləlik zamanı eutireoid urun müalicə prinsipləri, bir sıra xüsusi-
yyətlər müstəsna olmaqla, əhəmiyyətli dərəcədə standart yanaşma-
lardan fərqlənmirlər (şəkil. 10.2). Terapiyanın üç variantından istifadə
etmək olar:

1. Yod preparatları ilə monoterapiya;
2. Levotiroksin preparatları ilə monoterapiya;
3. Yod və Levotiroksin preparatları ilə kombinə olunmuş terapiya.



Şəkil 10.2. Hamiləlik zamanı eutireoid urun müalicəsinin ümumi əsasları

İlk növbədə ondan başlamaq lazımdır ki, hamiləlik zamanı urun əsas geriləməsinə nail olmağa ehtiyac yoxdur. Ən azı bu onunla əlaqədardır ki, hamiləlik müddəti məhduddur və belə bir kiçik zaman ərzində QBV-nin həcmnin əhəmiyyətli dərəcədə kiçilməsinə, hətta hamiləlik olmadan belə, nail olmaq heç də hər zaman mümkün olmur. Bundan başqa, hətta normada, kifayət qədər yod qəbul edildikdə belə, QBV-nin həcmi hamiləlik zamanı bir qədər böyüyür və doğuşdan sonra ilkin vəziyyətinə qayıdır.

Terapiyanın birinci variantını (yodla monoterapiya) ən optimal qəbul etmək lazımdır. Bu onunla əlaqədardır ki, bir qayda olaraq, söhbət gənc yaşlı qadınlardan gedir və yod preparatları ilə monoterapiya aparıldıqda onlarda kifayət qədər terapevtik effekt gözləmək olar. Bundan başqa, yodla monoterapiya (gündə 200 mkq, məsələn **Yodomarin**

200) paralel olaraq ikinci problemi də – fərdi yod proliktikasını da həll etmiş olur.

İkinci yerdə, üstünlüyünə görə, yod preparatları və levotiroksinlə kombinə edilmiş terapiya durur. Əgər qadın hamiləliyə qədər belə bir müalicə alıbsa, onu yodla monoterapiyaya keçirmək arzuolunmazdır. QBV-nin normal funksiyası və onun bir qədər böyüməsi zamanı, əlavə olaraq ilk dəfə hamiləlik müddətində levotiroksinlə (gündə 100-150 mkq) supressiv terapiya təyin olunmasının məqsədəuyğunluğu güman edilmir. Hərçənd ki, bunun həm ana həm də döl üçün təhlükəsi yoxdur və ondan ayrı-ayrı hallarda istifadə oluna bilər. Digər tərəfdən, əgər qadın eutireoid ur səbəbindən levotiroksinlə monoterapiya almışdırsa, hamiləlik zamanı fərdi yod profilaktikası səbəbindən, ona 200 mkq kalium yodid (*Yodomarin* 200) əlavə olunması məqsədəuyğundur.

Əgər eutireoid urla yanaşı xəstədə autoimmun tireoiditə xas olan xüsusiyyətlər də aşkar edilərsə (exoqrafiyada xarakterik şəkil və/və ya TPO-AT səviyyəsinin yüksəlməsi), o zaman levotiroksinlə preventiv terapiyanın təyin olunması AİT-ə aid olan prinsiplər üzrə aparılmalıdır.

Çox vaxt belə bir halla rastlaşırıq ki, xəstə hamiləlik zamanı konsultasiyaya ilk dəfə gəlir və tam aydın olmayan göstərişlərə görə artıq levotiroksin qəbul edir. Hamiləlikdən kənar, belə hallar diaqnozun yoxlanılmasını tələb edir və bunun üçün, bir qayda olaraq, ən azından preparatın müvəqqəti ləğv olunması tələb edilir. Əgər söhbət hamilə qadından gedirsə, *levotiroksin* ləğv edilməsi məsələsi (əlbəttə ki, söhbət günə 25 mkq və daha az olan simvolik dozalardan getmir) doğuşdan sonrakı dövrə qədər təxirə salınmalıdır. Çünki, onun ləğv olunması xəstədə hipotiroksinemiyanın inkişafının müəyyən riskini yaradır. Belə hallarda, QBV-nin istənilən digər patologiyasına şübhə yarandığı zaman olduğu kimi, TSH və sT₄-ün səviyyəsinin dinamikada müəyyən olunması lazımdır.

10.1. HIPOTİREOZ VƏ HAMİLƏLİK

Hamiləlik zamanı hipotiroksinemiyanın müxtəlif variantlarının patoloji rolu.

Hamilə qadınlar arasında hipotireozun yayılması təqribən 2% təşkil edir. Bununla əlaqədar belə nəticəyə gəlmək olar ki, kompensasiya olunmamış hipotireoz hamiləliyin inkişafına əngəl törətməyə bilər. Hərçənd ki, digər tərəfdən, məlum olduğu kimi hətta subklinik hipotireoz belə qadın sonsuzluğuna səbəb ola bilər. [6, 28, 29]. Həm manifest, həm də subklinik hipotireozun hamiləlik zamanı patoloji rolu şübhə doğurmur. Hamilədə olan hipotireoz dölün inkişafı üçün və birinci növbədə onun mərkəzi sinir sisteminin inkişafı üçün daha çox təhlükəlidir (cədvəl 10.1.1).

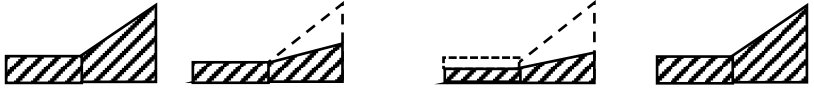
Cədvəl 10.1.1

Hamiləlik zamanı kompensasiya olunmamış hipotireozun ağırlaşmaları (müştərək verilənlər)

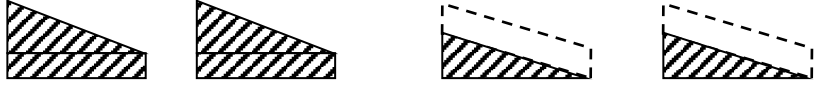
Ağırlaşmalar	Manifest hipotireoz (%)	Subklinik hipotireoz (%)
Hipertenziya, preeklampsiya	22	15
Ciftin ayrılması	5	0
Dölün az çəkisi	16,6	8,7
Bətdaxili ölüm	6,6	1,7
İnkişaf qüsurları	3,3	0
Doğuşdan sonrakı qanaxmalar	6,6	3,5

	A	B	C	D
Döl	Norma	Anadangəlmə hipotireoz	Yod çatışmazlığı	Norma
Hamilə qadın	Norma	Norma	Yod çatışmazlığı	Hipotireoz

Döldə T₄-
ün sintezi



Anada
T₄-ün
sintezi



Mayalanma ↑ Doğuş ↑ Hamiləliyin
ortası

Şəkil. 10.1.1. Hamilədə və döldə hipotiroksinemiyanın müxtəlif variantları (D.Glinoer -ə görə, dəyişikliklərlə)

- A. Tireoid hormonların normal sintezi: hamiləliyin birinci yarısında hamilədə T₄-ün sintezi intensivləşdiyi halda, döldə yalnız hamiləliyin ortasından başlanır.
- B. Döldə anadangəlmə hipotireoz və anada QBV-nin normal fəaliyyəti zamanı doğuşdan sonrakı ilk günlərdə əvəzedici terapiyaya başlanması dölün inkişafında qəbul ediləcək səviyyəni saxlamağa imkan verir. Çünki onun sinir sistemi hamiləliyin birinci yarısında ana tireoid hormonlarının təsiri altında adekvat inkişaf alır.
- C. Yod çatışmazlığı zamanı döl bütün hamiləlik boyu nisbi hipotiroksinemiya məruz qalır.
- D. Anada hipotireoz zamanı döl əsasən hamiləliyin birinci yarısında hipotiroksinemiya məruz qalır.

Hamilədə olan hipotireoz (o cümlədən, ağır yod çatışmazlığının nəticəsi kimi) dölün sinir sisteminin inkişafına, hətta uşaqdakı anadangəlmə hipotireozla nəzərən (aplaziya, QBV-nin distopiyası və digələri) xoşagəlməz təsir göstərə bilər. Sonuncunun əvəzedici müalicəsi doğulduqdan dərhal sonra başlanır (şəkil. 10.1.1). Məsələ ondadır ki, hami-

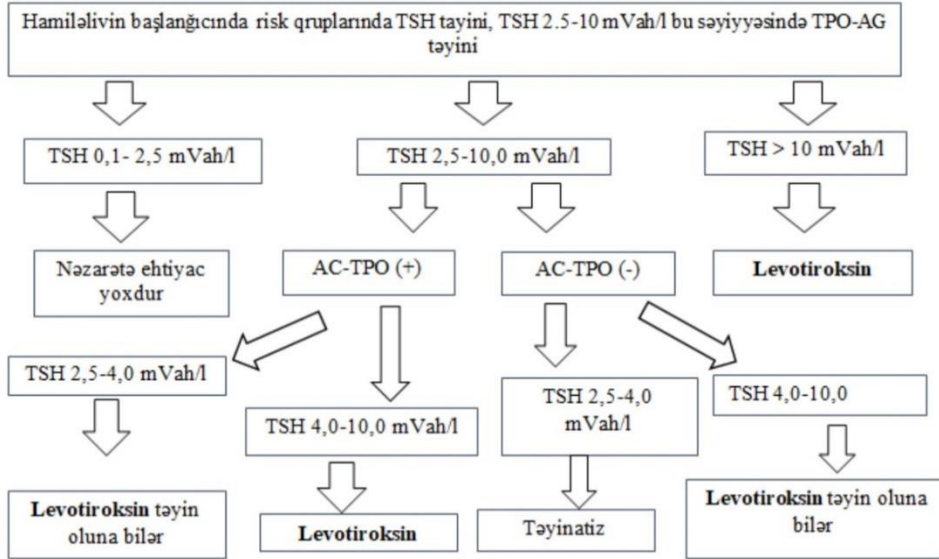
ləliyin birinci yarısında dölün QBV-si praktiki olaraq fəaliyyət göstərmir və normadadır, hamilənin QBV-si normal fəaliyyət göstərdikdə həm normal döldə, həm də QBV-si olmayan (anadangəlmə hipotireozlu) döldə sinir sisteminin inkişafı adekvat olaraq təmin olunur. Hamiləliyin ikinci yarısında, anadangəlmə hipotireoz vəziyyətində, ana T₄-nün transplasent köçürülməsi intensivləşməyə başlayacaqdır. MSS-ə miyelinizasiya prosesləri doğuşdan sonra da davam edir və uşağın həyatının birinci ili ərzində tamamilə bitir. Beləliklə, əgər anadangəlmə hipotireozu olan və hamiləliyin birinci yarısında hipotiroksinemiyə keçirməyən uşağa doğuşdan sonrakı ilk günlərdə levotiroksinlə əvəzedici terapiya təyin olunarsa, onun sinir sisteminin inkişafı normaldan az fərqlənəcəkdir. Digər vəziyyət anada hipotireoz olduqda baş verir. Döldə QBV-nin təməli normal qoyulsa da hamiləliyin birinci yarısının hipotiroksinemiyasının nəticələri geri dönməz sayılır (şəkil. 10.1.1 C, D).

Hamiləlik zamanı hipotireozun əvəzedici terapiyası

Müasir baxışlara görə, kompensasiya olunmuş hipotireoz qadın tərəfindən hamiləliyin planlaşdırmasına əkc göstəriş deyildir. Bundan başqa, qeyd edək ki, reproduktiv yaşda rast gəlinən QBV xəstəliklərinin (Qreyvs xəstəliyi, QBV-nin xərcəngi) bir çoxunun müasir müalicə konsepsiyası QBV-nin tam götürülməsinə və sonra levotiroksinlə əvəzedici terapiyaya əsaslanır. Bununla əlaqədar olaraq, hipotireozu olan qadınların hamiləlik planlaşdırması problemləri ilə endokrinoloqlar və digər ixtisas həkimləri tez-tez rastlaşacaqlar. 101.2.-ci şəkildə hamiləlik zamanı hipotireozun müalicəsi və diaqnostikasının alqoritmi təqdim edilmişdir [30].

Hamiləlik zamanı levotiroksinə olan tələbat artır və onun dozası artırılmalıdır. Bunun zəruriyyətini qadın əvvəlcədən bilməlidir. Hamiləlikdən kənar levotiroksinin əvəzedici dozası adətən hər kq çəkiyə 1,6-1,8 mkq (təqribən 100 mkq) təşkil edir. Hipotireozun adekvat kompensasiyası TSH səviyyəsinin 0,4-2,0 mVah./l həddində saxlanmasına

uyğun gəlir. Əgər kompensasiya olunmuş hipotireozlu qadın hamiləlik planlaşdırırsa, o baş verdikdən dərhal sonra Levotiroksinin dozasını 50 mkq artırmaq lazımdır.



Şəkil.10.1.2 Hamiləlik zamanı hipotireozun diaqnostikası və müalicəsi

Gələcəkdə müalicənin adekvatlığına nəzarət TSH və sT_4 -ün səviyyələrinə görə aparılır. Onların müayinəsi 4-6 həftədə 1 dəfədən gec olmamalıdır (hamiləliyin ortalarına qədər və heç olmasa 30-cu həftəyə yaxın) bir dəfə [31, 32]. Terapiyanın məqsədi TSH səviyyəsinin aşağı normada və sT_4 -ün səviyyəsinin yuxarı normada saxlanılmasıdır. Dərman qəbul edən qadınlarda sT_4 -ün səviyyəsinin adekvat qiymətləndirilməsi üçün onlar qan verməzədən əvvəl levotiroksin qəbul etməməlidirlər. Əgər hamiləliyin birinci üç aylığında levotiroksinin dozasını artırırdıqdan sonra TSH səviyyəsinin bir qədər azalması baş verirsə, preparatın dozasını azaltmaq lazım deyil. Çünki, hətta normada belə hamiləliyin birinci yarısında TSH-in səviyyəsi 20% qadınlarda aşağı

düşmüş olur. Kompensasiya olunmuş hipotireozlu qadında Levotiroksinin dozasının 20-30% artırılması heç bir risk daşımır, əvəzində döldə hipotiroksinemiyanın qarşısını etibarlı şəkildə almış olur. Əgər hamiləlik baş verdikdən dərhal sonra levotiroksinin dozası artırılmazsa, artıq birinci üçaylıqda TSH səviyyəsinin qeyri fizioloji yüksəlməsini görə bilərik. Əgər levotiroksinin dozası artırılmasa dərhal hamiləlik başladıqdan sonra, artıq birinci üçaylıqda TSH səviyyəsinin qeyri-fizioloji artmasını görmək olar.

Çox vaxt levotiroksinin dozasının daha bir dəfə artırılması tələb olunmur və qadınların böyük qismi bütün hamiləlik boyu 150-200 mkq Levotiroksin qəbul edir. Bununla belə, bir çox qadınlarda, adətən hamiləliyin 20-22-ci həftəsindən sonra, hormonal müayinənin nəticələrinə əsasən levotiroksinin dozası daha 25-50 mkq artırıla bilər.

Hamiləlik zamanı hipotireozun əvəzedici terapiyası

1. Kompensasiya olunmuş hipotireoz hamiləliyin planlaşdırmasına əkc göstəriş deyildir.
2. Hamiləlik zamanı T_4 -ə olan tələbat artır, bu da levotiroksinin dozasının artırılmasını tələb edir.
3. Kompensasiya olunmuş hipotireozlu qadınlarda hamiləlik baş verdikdən dərhal sonra levotiroksinin dozasını 20-30% artırmaq lazımdır.
4. TSH və sT_4 -ün səviyyələrinə hər 4-6 həftədə nəzarət olunmalıdır.
5. Adekvat əvəzedici terapiyaya TSH səviyyəsinin aşağı normada (2 mVah./l-dən az) və fT_4 -ün səviyyəsinin yuxarı normada saxlanması uyğun gəlir.
6. Hamiləlik zamanı ilk dəfə hipotireoz aşkar olunmuş qadınlara **levotiroksin** tədricən qaldırılmadan, hamiləlik olmadan hipotireozun müalicəsi üçün qəbul olunmuş, tam əvəzedici dozada (çəkiyə görə 2,3 mkq/kg) dərhal təyin olunur.
7. Hamiləlik zamanı manifest və subklinik hipotireozun müalicəsinə olan yanaşmalar fərqlənmirlər.
8. Doğuşdan sonra levotiroksinin dozası adi əvəzedici dozaya (çəkiyə görə 1,6-1,8 mkq/kg) qədər endirilir. TSH konsentrasiyasına nəzarət təyini doğuşdan təxminən 6 həftə sonra keçirilməsi tövsiyə olunur.

Levotiroksin hər gün səhər yeməyindən 30 dəqiqə əvvəl qəbul edilir. Əgər qadında səhər saatlarında ifadə olunmuş qusma yer alırsa, o zaman dərmanın qəbulunu bir qədər sonrakı vaxta keçirmək olar. Lakin preparatın kifayət qədər təsirli olması üçün o, acqarına yeməkdən 30 dəqiqə əvvəl qəbul olunmalıdır. Əgər hipotireozlu qadın kalsium karbonat qəbul edirsə, o cümlədən hamilələr üçün kompleks dərmanlar şəklində olsa belə, onun qəbulunu daha sonrakı vaxta (günorta və ya axşam) keçirilməlidir. Çünki kalsium karbonat levotiroksinin biotəsirini mühüm dərəcədə azaldır. Bütün bunları yadda saxlamaq lazımdır, xüsusilə də əgər, kifayət qədər dozada levotiroksin qəbul olunmasına baxmayaraq, hamilədə TSH səviyyəsinin yüksəlməsi müəyyən olurssa.

Hamiləlik zamanı ilk dəfə hipotireoz aşkar olunmuş qadınlara levotiroksin tədricən qaldırılmadan [33], hamiləlik olmadan hipotireozun müalicəsi üçün qəbul olunmuş, tam əvəzedici dozada (çəkiyə görə 2,3 mkq/kg) dərhal təyin olunur. Bu halda ürək-damar sistemi tərəfindən keçici kənar effektlərdən ehtiyat etmək lazım deyil, çünki söhbət çox vaxt somatik patologiyaları olmayan gənc qadınlardan gedir.

Hamiləlik zamanı manifest və subklinik hipotireozun müalicəsinə olan yanaşmalar fərqlənmirlər. Əgər hamiləlik olmadan subklinik tireotoksikoz zamanı əvəzedici terapiyanın məqsədəuyğunluğu haqqında məsələ mübahisə doğurursa da, hamiləlik zamanı əvəzedici terapiya birmənalı, manifest hipotireoz üçün qəbul olunmuş dozalarda və prinsiplərdə qəbul olunmuşdur. Bundan başqa, əgər qadında TSH səviyyəsinin 4 mVah./l-dən yüksək olması aşkar olunarsa, onda ona heç bir əlavə müayinə aparmadan və subklinik hipotireozun səbəbini aşkar etməyə başlamadan dərhal levotiroksinlə əvəzedici terapiya təyin olunur. Bütün müayinələr doğuşdan sonrakı dövrə saxlanılır.

Hamiləlik zamanı aşkar olunmuş hipotireozu olan qadınlarda levotiroksinin dozasına adekvatlığa nəzarət zamanı hormonal tədqiqatın verilənlərinə əsaslanma çətinləşə bilər, çünki TSH-in ilkin

yüksəlmiş səviyyəsi tədricən nisbətən yavaş enməyə başlayacaqdır. Bu halda, xəstənin çəkisinə uyğun hesablanmış dozadan başlayırlar: çəkinin hər kq-na olan 1,6 mkq üstəgəl 50-75 mkq və ya gündə çəkiyə görə 2,3 mkq/kq.

Müxtəlif dünya tibb assosiasiyalarında QBV xəstəliklərilə hamilələrin müalicəsinə yanaşma fərqlidir. 10.1.2.-ci cədvəlinə ATA və Amerika mama-ginekoloqlar kollecinin (AMGK) hamilələrdə hipotireozun müalicəsinə dair tövsiyələrin müqayisəsi təqdim olunmuşdur [6, 7].

Cədvəl 10.1.2.

**Hamilələrdə hipotireozun müalicəsinə
ATA və AMGK yanaşmaları**

Laborator məlumatları	AMGK	ATA
Aşkar hipotireoz	Levotiroksinlə müalicə	Levotiroksinlə müalicə
TPO AC yoxdur, TSH 10 ME/l daha çox	Levotiroksinlə müalicə yalnız qanda sərbəst T_4 azlığında	Levotiroksinlə müalicə
TPO AC vardır, TSH 10 ME/l daha çox	Levotiroksinlə müalicə yalnız qanda sərbəst T_4 azlığında	Levotiroksinlə müalicə
TPO AC vardır, TSH 2,5 mE/l yüksək, lakin normanın yuxarı sərhədindən aşağı	Müalicə tövsiyə olunmur	Müalicənin vacibliyini nəzərə almalı
TPO AC yoxdur, TSH normanın yuxarı sərhədindən yüksəkdir və 10 mE/l azdır	Levotiroksinlə müalicə yalnız qanda sərbəst T_4 az olduqda	Müalicənin vacibliyini nəzərə almalı
Anada izolə edilmiş hipotiroksinemiya	Nəzərə alınmır	Levotiroksinlə müalicə

Levotiroksin qalxanabənzər vəzin hormonunun yeganə formasıdır ki, yalnız hamiləlik periodunda istifadə etmək olar. Triyodtironin

tərkibli formaları və qurudulmuş qalxanabənzər vəzin preparatlarından istifadə etmək tövsiyə olunmur, çünki onlar dölün baş beyinə çatdırlar [6, 7].

Hamiləlik və autoimmun tireoidit

AİT zamanı, QBV autoimmun proseslə zədələndiyindən hamiləlikdə onda baş verən əlavə fizioloji stimulyasiya öz məqsədinə çatmır və yod çatışmazlığı hallarında olduğu kimi, qadında tireoid hormonların sintezinin artması baş vermir. Bu da hamiləliyin birinci yarısında dölün adekvat inkişafı üçün vacib şərtidir. Bundan başqa, AİT-lə dəyişmiş vəzin hiperstimulyasiyası qadında hipotireozun manifestinə gətirə bilər. Beləliklə, hamiləlik zamanı AİT qadında hipotireozun manifestinə və döldə hipotiroksinemiya riskini daşıyır və bununla əlaqədar olaraq, AİT olan qadınlar üçün əvəzedici preventiv terapiya levotiroksinlə təyin olunması haqqında məsələ müzakirə olunur.

Əsas çətinlik ayrı-ayrı AİT əlamətləri olan qadınlar arasında hipotiroksinemiyanın inkişafının maksimal risk qruplarının seçilməsindədir. Belə ki, səviyyəsi 100 mVah./l-dən yüksək olan TPO-AT daşıyıcılığının yayılması, göstərildiyi kimi, hamilələr arasında 10%-ə, urda 20%-ə çatır. Buradan belə aydın olur ki, TPO-AT səviyyəsinin hər bir yüksəlməsi AİT-i və hipotiroksinemiyanın inkişafının yüksək riskinin olmasını sübut etmir. Hamilə qadına levotiroksinlə preventiv əvəzedici terapiya təyin olunmasının məqsədəuyğunluğunu göstərən aşkarlanmış diaqnostik meyarlar bunlardır:

1. TPO-AT səviyyəsinin yüksəlməsi
2. Hamiləliyin erkən dövrlərində TSH səviyyəsinin 2 mVah./l-dən yüksək olması
3. USM müayinəsinə əsasən QBV-nin həcmnin 18 ml-dən artıq böyüməsi

AİT-in digər əlamətləri olmadıqda, hamiləlik zamanı TPO-AT səviyyəsinin yüksəlməsi aşkar olunarsa QBV-nin funksiyasının dinamik dəyərləndirilməsi (hər üçaylıqda) vacibdir. Yuxarıda göstərildiyi

kimi, hamiləliyin erkən dövrlərində normada TSH səviyyəsinin aşağı sarsılmış olması səciyyəvidir. Bununla əlaqədar olaraq, TPO-AT daşıyıcısı qadınlarda, hamiləliyin erkən dövrlərində TSH-ın 2 mVah./l –dən yüksək olması QBV-nin funksional rezervlərinin zəifləməsini və nisbi hipotiroksinemiyanın inkişafının yüksək riskini sübut edir.

Buradan belə bir qanunauyğun sual çıxır ki, TPO-AT daşıyıcısı qadınları və onlar arasında hipotiroksinemiyanın inkişafının yüksək riski olan qadınlar qrupunu necə aşkar etmək olar. Belə ki, TPO-AT daşıyıcılığı hər hansı bir simptomlarla müşayiət olunmur. Bundan başqa, göstəriləyi kimi səciyyəvi klinik simptomlara nə hipotireoz zamanı, nə onun manifest formasında və nə də subklinik formasında çox vaxt rast gəlinmir. Populyasiyada TPO-AT daşıyıcılığının və hipotireozun yüksək dərəcədə yayılmasını və digər səbəbləri nəzərə alaraq, bir sıra müəlliflər və iri endokrinoloji assosiasiyalar hamiləliyin erkən dövründə bütün qadınlarda QBV-nin funksiyasının pozulmasının skrininginin aparılmasını təklif etmişlər. Hamilələrdə TPO-AT daşıyıcılığı və QBV-nin funksiyasının pozulması skrininginin aparılmasının səbəbləri bunlardır:

1. Hipotireoz və autoimmun tireopatiyalara gənc qadınlar arasında nisbətən daha çox rast gəlinir.

2. Subklinik və tez-tez manifest hipotireozun səciyyəvi klinik təzahürləri olmur.

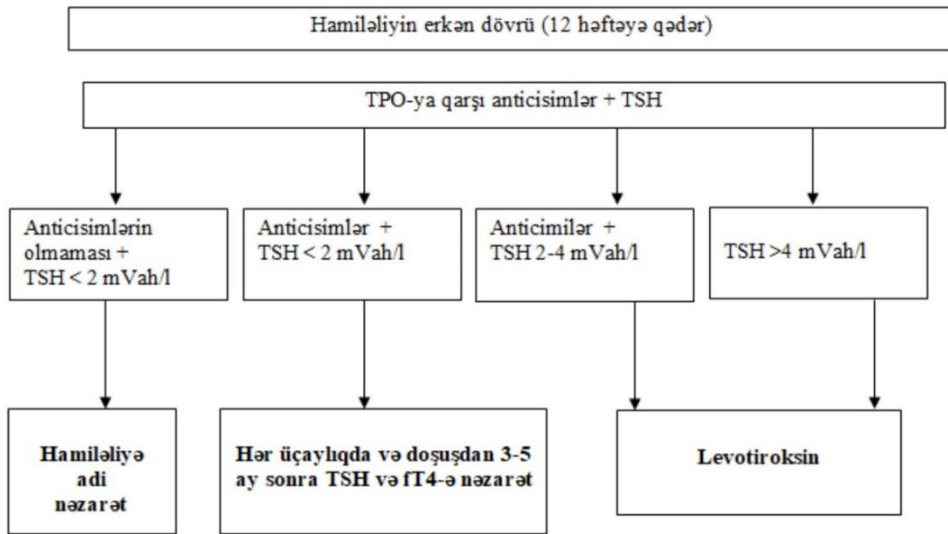
3. Kompensasiya olunmamış hipotireoz zamanı mamalıq ağırlaşmaları riskinin yüksək olması.

4. TPO-AT səviyyəsi yüksək olan qadınlarda spontan abort riskinin yüksək olması.

5. TPO-AT daşıyıcılığı olan qadınlarda hamiləlik zamanı hipotireozun inkişaf etməsi riskinin yüksək olması.

6. TPO-AT daşıyıcılığı olan qadınlarda doğuşdan sonrakı tireopatiyaların inkişaf etməsi riskinin yüksək olması.

Təklif edilən skriningq erkən hamiləlik dövründə TSH və TPO-AT səviyyəsinin müəyyən edilməsinə əsaslanır. TSH və TPO-AT-nin müəyyən edilməsinin imkan daxilində daha erkən aparılması tövsiyə olunur (ideal halda hamiləliyin 12-ci həftəsinə qədər). Əgər TSH səviyyəsi 4 mME/l səviyyəsindən yüksəkdirsə, anticisimlərin olub-olmamasından asılı olmayaraq, xəstədə hipotireozun olması ehtimalı yüksəkdir (şəkil. 10.1.3).



Şəkil. 10.1.3. Hamilələrdə hipotireoz və TPO-AT daşıyıcılığının skriningi

(Glinöer D., 1988, modifikasiya olunmuş) [34].

Bu qadınlara bütün hamiləlik müddətinə levotiroksin terapiyası göstərişi verilir və bu müalicə yuxarıda göstərilən qaydalara əsasən aparılır. Əgər, TPO-AT daşıyıcılarında TSH-ın səviyyəsi 2 mME/l-dən aşağıdırsa, onda onlara Levotiroksin təyin olunması göstərişi verilmir. Lakin TSH-ın səviyyəsinə hamiləliyin hər üçaylıqında nəzarət olunmalıdır. TPO-AT və TSH səviyyəsi norma daxilində olan, lakin 2 – 4 mME/l təşkil edən, qadınlara levotiroksinlə preventiv terapiya təyin olması məsələsinə baxılması məqsədəuyğun olar.

Antitireoid anticisimləri və hamiləliyin özbaşına kəsilməsi riski

Bir çox işlərdə göstərilir ki, TPO-AT-nin səviyyəsi yüksək olan qadınlarda, hətta QBV-nin funksiyasının pozulması olmadıqda belə, hamiləliyin erkən dövrlərində hamiləliyin spontan kəsilməsi riski yüksəkdir. Müasir dövrdə hamiləliyin kəsilməsinin patogenezi aydın deyildir və onunla TPO-AT daşıyıcılığı arasında düz səbəb-nəticə əlaqəsinin olması güman ki, yoxdur. Ola bilsin ki, antitireoid anticisimlər ümumiləşmiş autoimmun disfunksiyanın markeridir və onun nəticəsində də özbaşına düşük baş verir. Beləliklə, məhz QBV-dəki autoimmun prosesə olan hər hansı bir təsir hamiləliyin kəsilməsi riskinin azalmasına gətirmir. Bundan başqa, müasir zamanda QBV-dəki autoimmun prosesə hər hansı patogenetik təsir vasitələri ümumilikdə mövcud deyil. Bununla belə, yadda saxlamaq lazımdır ki, TPO-AT daşıyıcıları hamiləliyin özbaşına kəsilməsinin risk qrupuna aiddirlər. Bu da mama-ginekoloqlar tərəfindən onlara xüsusi müşahidə aparılmasını tələb edir.

10.2. TIREOTOKSIKOZ VƏ HAMİLƏLİK

Hamiləlik zamanı patoloji tireotoksikoz nisbətən nadir hallarda inkişaf edir. Onun yayılması hər 1000 hamiləliyə 1-2 hal təşkil edir. Hamilə qadınlarda, praktiki olaraq bütün tireotoksikoz halları Qreyvs xəstəliyi ilə bağlıdır. QX – sistem autoimmun xəstəlikdir. O, TSH reseptoruna anticisimlərin sintezi nəticəsində inkişaf edir və kliniki olaraq ekstratireoid patologiya (endokrin oftalmopatiya, pretibial miksədəma, akropatiya) ilə birgə tireotoksikoz sindromun inkişaf etməsi ilə QBV-nin zədələnməsi şəklində təzahür edir. Sistem autoimmun prosesin bütün komponentlərinin eyni zamanda birgə iştirak etməsinə nisbətən nadir hallarda rast gəlinir və bu diaqnozun qoyulması üçün obliqat deyildir.

Müasir təsəvvürlərə görə, hamilə qadında QX-nin aşkar olunması hamiləliyin kəsilməsinə göstəriş deyildir. Çünki müasir zamanda

toksiki urun konservativ müalicəsinin effektiv və təhlükəsiz üsulları işlənib hazırlanmışdır. Sonuncunun olması ona görə vacibdir ki, kompensasiya olunmamış tireotoksikoz həm ana, həm də döl üçün bir sıra ciddi ağırlaşmaların inkişaf etməsi riskini artırır [35-38] (cədvəl 10.2.1).

Cədvəl 10.2.1

**Hamiləlik zamanı kompensasiya olunmamış
tireotoksikozun ağırlaşmaları**

Anada ağırlaşmalar	Döldə ağırlaşmalar
Arterial hipertenziya	Bətdaxili inkişafın gecikməsi
Preeklampsiya	Dölün çəkisinin az olması
Ciftin ayrılması	Ölü doğulma
Vaxtıdan qabaq doğuş	İnkişaf qüsurları
Spontan abort	Fetal və neonatal tireotoksikoz
Anemiya	
Ürək çatışmazlığı	
Tireotoksiki kriz	

Qeyd edək ki, hipotireozdan fəqrlı olaraq, tireotoksikoz qadınlarda fertilliyin aşağı düşməsinə az təsir göstərir. Belə ki, tireotoksikoz zamanı menstrual siklin pozulmasına və sonsuzluğun inkişaf etməsinə nisbətən az hallarda rast gəlinir. Qreyvs xəstəliyi səbəbindən konservativ müalicə alan qadınlar hamilə qalma bacarıqlarını saxlayırlar. Belə hamiləlik bir çox ağırlaşmaların inkişaf etməsi riski ilə müşayiət olunduğundan, QX olan reproduktiv yaşlı qadınlar etibarlı kontrasepsiya almalıdırlar və onlarla hələ müalicə üsulu seçilərkən hamiləliyin planlaşdırılması haqqında məsələlər müzakirə olunmalıdır.

Hamilə tireotoksikozda Qreyvs xəstəliyi ilə əlaqədar olaraq, şübhələnməyə imkan verən klinik təzahürlər aşağıdakılardır[34]:

- tez-tez Qreyvs xəstəliyi ilə müşayiət olunan xəstəliklərin olması: endokrin oftalmopatiyalar və pretibial miksədəma;
- qalxanabənzər vəzin böyüməsi;

- fiziki gərginliyə dözümsüzlük və ya onlara aşağı tolerantlıq, tərləmə, yorğunluq;

- qaşınma;

Obyektiv müayinənin nəticələri:

- nəbz tezliyi 100 vuruq/dəqiqədən çox;

- nəbz təzyiqinin artması;

- müsbət göz simptomları, Qreyvs xəstəliyi üçün xarakterikdir;

- endokrin oftalmopatiyaların və/və ya pretibial miksədemanın varlığını sübut edən obyektiv əsaslar;

- yod çatışmazlığının olmadığı yerlərdə yaşayan, qadınlarda qalxanabənzər vəzin böyüməsi;

- dırnaqların təbəqələşməsi (onixolizis).

Hamiləlik zamanı Qreyvs xəstəliyinin diaqnostikası kliniki məlumatların kompleksinə və laborator-instrumental müayinənin nəticələrinə əsaslanır. Bu zaman diaqnostik səhvlərin çoxu Qreyvs xəstəliyi və tranzitor hestasion hipertiroidun differensial diaqnostikası ilə bağlıdır (cədvəl 10.2.2). Tranzitor hestasion hipertiroid heç bir müalicə tələb etmir və hamiləlik müddəti artdıqca tədricən özbaşına keçib gedir.

Bütün tireostatiklər ciftədən keçirlər və dölün QBV-sinə böyük təsir göstərirlər. Propiltiourasil ana qan dövrənindən dölün qanına, həmçinin ananın qanından südünə pis keçir. Bununla əlaqədar olaraq, PTU-ya hamilələrdə tireotoksikozun müalicəsi üçün preparat kimi baxılır, hərçənd ki, bu məqsədlə analogi prinsiplərdə və ekvivalent dozalarda tiamazol da istifadə oluna bilər.

Hamiləlik zamanı tireostatiklərlə müalicənin əsas məqsədi sT₄-ün səviyyəsinin normanın yuxarı həddində (21 pmol/l) və ya preparatın minimal dozalarından istifadə etməklə normadan bir qədər yüksəkdə saxlanmasıdır. Hamiləlik zamanı Qreyvs xəstəliyinin müalicə prinsipləri aşağıdakılardır:

1. Hər ay endokrinoloqun qəbuluna getmək;
2. Hər ay sT₄-ün səviyyəsi müəyyən etmək;

3. Seçim preparatı PTU-dur.
4. İlk dəfə hamiləlik zamanı aşkar olunmuş orta ağırlıqlı hipotireoz zamanı PTU gündəlik 200 mq dozada 4 dəfəyə qəbul olunmaqla təyin olunması;
5. sT_4 səviyyəsi normanın yuxarı həddinə qədər endikdən sonra PTU-nun dozası o saat saxlayıcı dozaya qədər (25-50 mq/sut.) endirilməsi;
6. TSH səviyyəsinin normallaşmasını əldə etməyə çalışmaq və bu göstəricini tez-tez müəyinə etməyə ehtiyacın olmaması;
7. Tireostatikə ehtiyacın artmasına səbəb olduğundan, hamiləlik zamanı levotiroksinlə təyin olunması (“blokla və əvəzlə” sxemi) göstəriş deyildir.
8. sT_4 -ün səviyyəsi həddindən artıq aşağı düşdükdə (normanın aşağı həddi ya da normadan aşağı) sT_4 -ün səviyyəsi hər ay nəzarətdə saxlanılmaqla tireostatik müvəqqəti olaraq ləğv olunur və lazım gəldikdə yenidən təyin edilir.
9. Hamiləlik müddəti artdıqca, qanunauyğun olaraq, tireotoksikozun ağırlığında və tireostatikə tələbatda azalma baş verir və hamiləliyin üçüncü üçaylığında, sT_4 -ün səviyyəsinə əsaslanaraq, tireostatik tamamilə ləğv olunmalıdır.
10. Doğuşdan sonra (2-3 ay sonra), bir qayda olaraq, tireotoksikozun residivi (ağırlaşması) inkişaf edir ki, bu da tireostatik təyin edilməsini (dozanın artırılmasını) tələb edir.
11. Kiçik dozalarda PTU qəbulu (100 mq/sut. həddində) uşağın döşlə əmizdirilməsi üçün təhlükəsizdir.

İlk dəfə hamiləlik zamanı Qreyvs xəstəliyi aşkar edilmiş bütün xəstələrə konservativ müalicə göstərilir. Bu nə urun ölçülərindən, nə də digər faktorlardan asılı deyildir. Yəni ki, əgər hətta kliniki şəklinə görə xəstəyə radikal müalicə üsulu (QBV-nin əməliyyatla götürülməsi və ya I_{131} ilə terapiya) təyin olunubsa da belə, əməliyyat doğuşdan sonrakı müddətə saxlanılır. Müasir zamanda, hamiləlik zamanı tireotoksikozun

cərrahi müalicəsinə (optimal müddət hamiləliyin ikinci yarısı) yalnız bir səbəb tireostatiklərə qarşı dözülməzlik (ifadə olunmuş leykopeniya, allergik reaksiyalar və başqaları), tireostatiklərə ehtiyacın yüksəlməsi (böyük dozanı təyin etmək lazımdır); xəstə tireostatikləri qəbul etməkdən imtinası (uyğun olmayan) ola bilər. Əgər cərrahi müalicə haqqında qərar qəbul olunursa, onda QBV aradan götürüldükdən (tireoidektomiya ya da QBV-nin olduqca subtotal rezeksiyası) dərhal sonra levotiroksin hər kq çəkiyə görə 2,3 mkq dozada təyin edilir.

Cədvəl 10.2.2

Qreyvs xəstəliyi və tranzitor hestasion hipertireozun differensial diaqnostikası

Müayinə məlumatları	Qreyvs xəstəliyi	Tranzitor hestasion hipertireoz
Anamnez	Qreyvs xəstəliyi	Ağırlaşmamış
Klinik şəkli	Bir qayda olaraq, tireo-toksikozun ifadə olunmuş simptomları (taxikardiya 100 vuruş/dəq. artıq, yüksək vuruş təzyiqi, arıqlama və ya çəkinin hamiləlik müddətinə uyğun olaraq artmaması)	Bir qayda olaraq simptomlar ya tamamilə olmurlar, ya da qeyri-spesifikdirlər və normal hamiləlik üçün səciyyəvi ola bilərlər (ürəkdöyünmə, ümumi zəiflik, ürəkbulanma və digər)
Laborator müayinələr	fT ₄ və fT ₃ səviyyələrinin əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlməsi və TSH səviyyəsinin 0-a qədər enməsi	TSH səviyyəsi enib, lakin 0-a qədər deyil; fT ₄ -ün səviyyəsi mülayim yüksəlib, 30 pmol/l-dən artıq olmayaraq. Çoxdöllü hamiləlik zamanı sT ₄ -ün səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə artması baş verə bilər.
	75% hallarda TPO-AT-nin səviyyəsinin, 90% hallarda isə TSH-a qarşı anticisimlərin yüksəlməsi aşkar edilir	TPO-AT səviyyəsinin yüksəlmiş olması onun bütün hamilə qadınların 10%-də baş verməsi səbəbindən ola bilər.

	sT ₄ -ün səviyyəsinin dayanıqlı yüksəlməsi və TSH-ın yatırılması	sT ₄ və TSH səviyyələrinin tədricən normallaşması
USM	70% hallarda həcm böyümüşdür, diffuz hipoexogenlik	Bir qayda olaraq dəyişmir, lakin mülayim yod çatışmazlığı ərazilərində eutireoid ura hamilə qadınların 15-20%-də rast gəlinir
	70% hallarda gözü hərəkət etdirən əzələlərin qalınlaşması	Olmur

Orta ağırlıqlı tireotoksikoz zamanı PTU-nun başlanğıc gündəlik dozası 200 mq.-dən artıq olmamalıdır (gündə 4 dəfə 50 mq PTU). Bu dozada PTU qəbul olunduqda, sT₄ün səviyyəsi bir çox hallarda 3-4 həftədən sonra normanın yuxarı həddinə çatır. Bəzən, daha yüngül tireotoksikoz zamanı, bu hal daha tez baş verir. Bu hal baş verdikdən sonra, PTU-nun dozası saxlama dozasına qədər endirilməlidir. Əvvəlcə gündə 50-75 mq. sT₄-ün səviyyəsinə hər ay nəzarət olunmalıdır və bu zaman tireostatikin dozası, bir qayda olaraq, hər ay azaldılır. Bir çox qadınlar hamiləlik müddətində günə cəmi 25-50 mq qəbul edirlər. Bir sıra hallarda, əgər sT₄-ün səviyyəsi proqnozlaşdırılmadan artıq dərəcədə aşağı norma həddinə və ondan da aşağı enərsə, tireostatik qəbulu müvəqqəti olaraq dayandırılır, sonradan sT₄-ün səviyyəsinə nəzarət etməklə təkrar təyin olunur.

sT₄-ün səviyyəsinin yüksək norma həddində və ya bir qədər də yüksək olması prinsiplərinə əsaslanaraq, hamiləliyin 28-30-cu həftəsindən sonra bir çox qadınlara tireostatik qəbulu tamamilə ləğv olunur. Qreyvs xəstəliyi zamanı tireotoksikozun ifadə olunmasının qanunauyğun azalması və tireostatikə tələbatın azalması onunla izah olunur ki, birincisi, hamiləlik fizioloji immunsupressiya və TSH reseptoruna qarşı anticisimlərin sintezinin azalması ilə müşayiət olunur, ikincisi, hormon

daşıyıcı zülalların (ilk növbədə TSQ) əlaqələndirmə imkanları əhəmiyyətli dərəcədə artır ki, bu da T_4 və T_3 -ün sərbəst fraksiyalarının azalmasına gətirir. Bundan başqa, tədqiqatlar göstərir ki, hamiləlik zamanı TSH reseptorlarını stimullaşdıran və təcrid edən anticisimlərin nisbət balansı dəyişir.

Doğuşdan sonra, adətən 2-4 ay sonra, tireotoksikozun ağırlaşması (residiv) baş verir ki, bu da tireostatiklərin təyin olunmasını tələb edir. Çox vaxt bu “ışıqlı ara dövrü” uşağı döşlə təhlükəsiz əmizdirməyə kifayət edir. Hərçənd ki, laktasiya dövründə PTU-nun kiçik dozalarda (sutkada 100 mq tərtibində) təyin edilməsi də uşaq üçün təhlükəsizdir. Bununla belə, doğuşdan sonrakı tireotoksikozun ağırlaşması o dərəcədə ifadə edilmiş ola bilər ki, laktasiyanın dofaminomimetiklərlə təcrid edilməsi və, hamiləlikdən kənar tireotoksikozun müalicəsi üçün nəzərdə tutulan, yüksək dozalarda tireostatiklərin təyin olunması məcburiyyəti baş verir.

Qreyvs xəstəliyinin müalicəsi üçün geniş istifadə olunan “bloklə və əvəzlə” sxeminin, yəni eyni zamanda tireostatik və levotiroksinin təyin olunmasının istifadəsi hamiləlik zamanı göstərilir. Çünki, levotiroksindən istifadə olunması qanunauyğun olaraq yüksək dozada tireostatik təyin edilməsi zəruriyyətinə gətirəcəkdir ki, bu da döl üçün təhlükəsiz deyildir.

Hamiləlik zamanı, ayrı-ayrı hallarda Qreyvs xəstəliyinin müalicəsinin problemləri qadında tireotoksikozun aradan qaldırılması ilə məhdudlaşmır. TSH reseptoruna qarşı stimullaşdırıcı anticisimlərin cift səddindən keçdikləri üçün onlar döldə və yenidöğulmuşda tranzitor tireotoksikoza səbəb ola bilərlər. TSH reseptoruna qarşı AC sınağının hamiləlik zamanı qadınlarda əvvəllər müalicə olunmuş Qreyvs xəstəliyinin tövsiyələri 10.2.3 cədvəlində verilmişdir. Qreyvs xəstəliyi olan qadınlardan doğulmuş uşaqlarda tranzitor neonatal tireotoksikoza 1% hallarda rast gəlinir. Bununla belə qeyd edək ki, o yalnız hamiləlik dövründə tireostatik terapiya almış qadınlardan olan uşaqlarda deyil,

həmçinin keçmişdə Qreyvs xəstəliyi səbəbindən radikal müalicə (tireoidektomiya, I^{131} terapiyası) almış qadınlardan olan uşaqlarda da inkişaf edə bilər. Çünki QBV götürüldükdən sonra belə anticisimlər uzun illər boyu sintez olunmaqda davam edilirlər. Beləliklə, Qreyvs xəstəliyi səbəbindən hamiləlik dövründə tireostatik terapiya almış qadınlarda və keçmişdə radikal müalicə (tireoidektomiya, I^{131} terapiyası) almış xəstələrdə hamiləliyin son dövrlərində (3-cü üçaylıqda) TSH reseptoruna qarşı anticisimlərin səviyyəsinin öyrənilməsi göstərişdir. Onların yüksək səviyyəsinin müəyyən olunması yenidoğulmuşu tranzitor neonatal tireotoksikozun inkişafının yüksək risk qrupuna aid edilməsinə yol verir. Məlum olduğu kimi, TSH reseptoruna qarşı anticisimlərin səviyyəsinin artması tireoidektomiyadan, radioterapiyadan və tireostatik preparatlarla uğurlu müalicədən bir neçə illər sonra davam edə bilər [39]. Transplental baryer TSH reseptorlarına qarşı anticisimlər üçün keçiricidir, bunlar dölün qalxanabənzər vəzisini stimulyasiya edə bilər. Nəzərə alınmalıdır ki, eutireozu olan qadınlarda TSH reseptorlarına qarşı anticisimlərin varlığı fetal və neonatal hipotireozun inkişafı üçün risk faktorudur [34]. Əgər hamilə qadında birinci üçaylıqda Qreyvs xəstəliyi təyin olunubsa və tireostatiklərlə terapiya yaxşı effekt vermişsə, üçüncü üçaylıqda TSH reseptorlarına qarşı anticisimlər döldə tireotoksikozun inkişaf riskini qiymətləndirmək üçün tədqiq edilməlidirlər Bu da bir sıra hallarda yenidoğulmuşu müvəqqəti olaraq tireostatiklərin təyin edilməsini tələb edir. TSH reseptoruna qarşı AC hamiləlik zamanı Qreyvs xəstəliyi səbəbilə erkən müalicə olunmuş AC sınağının tövsiyələri [40].

Anamnezində Qreyvs xəstəliyi olan qadınlarda müalicə olunan və remissiyanı saxlayan döldə neonatal hipertireozun minimal riskinə malikdirlər və əksər assosiasiyaların tövsiyələrinə görə TSH reseptorlarına qarşı AC sisteməlik təyin olunmasına ehtiyac yoxdur. Hamiləlik zamanı mümkün residivi aşkara çıxarmaq üçün QBV funksiyasını qiymətləndirilməsi tövsiyə olunur. Onun aşkarlığında TSH qarşı AC təyini vacibdir.

Anamnezində Qreyvs xəstəliyi ilə qadınlar əvvəllər RYT ilə müalicə olunub və ya tireoidektomiya keçirmiş, onların QBV hazırkı funksiyasından asılı olmayaraq (eutireoz tiroksinlə və ya onsuz əvəzedici terapiyada), döldə hipertireoz riskini qiymətləndirmək üçün TSHAC səviyyəsi müəyyən edilməlidir. Əgər səviyyə yüksək olarsa, döldə QBV hiperstimulyasiyası əlamətlərini vaxtında aşkarlamaq məqsədilə diqqətli monitoring (taxikardiya, böyümə templərinin pozulması, ur və s.), ExoKQ icra edilməlidir. Dölün QBV ölçülərinin USM hestasion yaşın 20-həftəliyindən keçirilir; rəngli dopler müayinəsi QBV hipervaskulyarizasiyasını qiymətləndirmək üçün faydalıdır. Ürək çatmamazlığının inkişafı riskinə görə və ananın QBV stimulyasiya dərəcəsinin ölçülməsinin qeyri-mümkünlüyü onun əvvəlki ablyasiyası nəticəsində, kordosentez aparılması mümkündür. Prosedur hamiləliyin 25-27 həftəsində uğursuz nəticələr 1%-dən az olanda keçirilir.

Hal-hazırda Qreyvs xəstəliyi ilə qadınlar, hamilə qalmasından asılı olmayaraq antitireoid preparatlarının dozalarını kontrol etməlidirlər və sərbəst T_4 yüksək normal saxlamaq lazım olduğu halda korreksiya edilməlidir. Bu döldə hipotireozun inkişafının qarşısını alır. Hər bir üçaylıqda TSHAC təyin etmək, xüsusilə yüksək dozada antitireoid preparatları qəbul edilərkən zəruridir. Anticisimlərin səviyyəsi aşağı və ya olmadıqda, neonatal hipertireoz nadir rast gəlir. Anticisimlərin yüksək titrində dölün QBV hipertrofiyasını aşkarlamaq üçün USM yerinə yetirilir. Antitireoid preparatlarının yüksək dozası zəruri olduğu halda (PTU 300 mq/g, metimazol 20 mq/g artıq), döldə hipotireozun inkişafı riski vardır. Diaqnozu QBV hormonlarının və kordosentezin köməkliyi ilə dölün TSH analizi təsdiq edə bilər.

Hər bir qadına, anamnezində hipertireozlu yenidoğulmuş varsa, TSHAC analizini hamiləliyin əvvəlində və hər üçaylığında keçirmək lazımdır.

Bir sıra hallarda döldə tireotoksikozun əlamətləri doğuşdan əvvəl aşkar oluna bilər. Bunlara USM məlumatlarına görə QBV-nin həcmnin böyüməsi, taxikardiya (160 vuruq/dəq.-dən çox), inkişafın gecikməsi və hərəkəti aktivliyinin artması aid edilir. Bu hallarda hamilə

qadına yüksək dozada tireostatik (200-400 mq PTU və ya 20 mq tiamazol), ehtiyac olduqda eutireozun saxlanması üçün levotiroksinlə birgə təyin olunur. Bununla belə, çox vaxt tranzitor neonatal tireotoksikoz doğuşdan sonra inkişaf edir. Yenidoğulmuşda tireotoksikozun simptomlarına ürək çatışmazlığını, uru, proptozu, sarılığı, yüksək qıcıqlanma qabiliyyətini və taxikardiyanı aid edirlər. Qreyvs xəstəliyi olan qadınlardan dünyaya gələn bütün yenidoğulmuşlarda T₄ və TSH-ın səviyyəsinin imkan daxilində göbək qanında təyin olunması məqsədəuyğun sayılır.

10.3. DOĞUŞDAN SONRAKI TİREOİDİT

Daha ətraflı 9-cu fəsildə baxılmışdır.

Doğuşdan sonrakı tireoidit

Yayılməsi – bütün hamiləliklərdə 5-9%

TPO-AT daşıyıcılığı ilə ciddi assosiasiyası var, lakin TPO-AT olan qadınlarda 50%-də inkişaf etmir

Şəkərli diabet tip 1 və digər autoimmun xəstəliklər zamanı inkişaf etmə riski 3 dəfə yüksəkdir

Doğuşdan 8-14 həftə sonra tranzitor tireotoksikoz, orta hesabla doğuşdan sonra 19-cu həftədə hipotireoz

Tireotoksikoz destruktiv təbiətlidir (QBV-nin sintiqrafiyasında texnesiumun yüngül yığılması) və yüngül, adətən, simptomuz gedişlidir

Tireotoksiki fazada tireoid hormonların səviyyəsinin spontan və tədricən normallaşması

TSH reseptorlarına qarşı anticisimlərin səviyyəsi artmır

25-30% qadınlarda dayanıqlı hipotireoz inkişaf edir

Sonrakı hamiləlikdə inkişaf etmə riski 70% təşkil edir

Tireotoksiki fazanın ifadə olunmuş simptomları zamanı β-adrenoblokatorları təyin olunur

Tireostatiklər göstərilməyib

Hipotireoid fazada – Levotiroksinlə əvəzedici terapiya; 12 aydan sonra levotiroksin ləğv olunur və dayanıqlı hipotireozun diaqnostikası ya da QBV-nin funksiyasının bərpa olunmasını aşkar etmək üçün TSH və sT₄-ün səviyyəsinin tədqiqatı aparılır

10.4. DÜYÜNLÜ UR

Hamilə qadınlar arasında QBV-nin düyünlü törəmələrinin rast gəlinməsi 4% həddində təşkil edir. Bu halda söhbət yalnız palpasiya oluna bilən və/və ya USM məlumatlarına görə diametri 1 sm.-dən böyük olan düyünlərdən gedir. Bir çox hallarda düyünlü kolloid proliferasiya olunan ur aşkar olunur. Bu cür ur QBV-nin şiş xəstəliyi deyildir və adətən cərrahi müalicə tələb etmir. Bundan başqa, nazikiynəli aspirasiya biopsiya ilə diaqnozu təsdiqlənmiş, düyünlü kolloid müxtəlif dərəcədə proliferasiya olunan ur hamiləliyi planlaşdırmaq üçün əks göstəriş deyildir, lakin kompressiya sindromu olan iri düyünlü törəmələr (4 sm.-dən böyük) istisna təşkil edirlər. Bu hallarda hamiləliyi cərrahi müalicə apardıqdan sonra, hipotireozun etibarlı kompensasiyası fonunda planlaşdırmaq daha rasional olar. Digər tərəfdən, əgər hamilə qadında iri ölçülü düyünlü proliferasiya olunan ur (diaqnoz sitoloji olaraq təsdiqlənmişdir) aşkar olunubsa, traxeyanın kompressiyası istisna olmaqla, cərrahi müdaxilə doğuşdan sonrakı dövrə saxlanılır. Düyünlü və çoxdüyünlü eutireoid kolloid proliferasiya olunan ur hamiləliyin kəsilməsi üçün göstəriş deyildir.

Hamiləlikdən kənar olduğu kimi, diametri 1 sm.-dən böyük olan düyünlü törəmə aşkar olunduqda qadına NAB aparılması göstərişdir. Ultrasəs nəzarəti NAB-ın informativliyini əhəmiyyətli dərəcədə artırır, xüsusilə də, söhbət kistoz düyünlü törəmələrdən gedirsə. Əgər düyünlü törəmə hamiləliyin ikinci yarısında aşkar olunubsa, xəstə ilə söhbətdən sonra NAB doğuşdan sonrakı dövrə saxlanıla bilər. Çünki belə növ manipulyasiyalar bir çox hamilə qadınlar tərəfindən psixoloji olaraq pis qarşılanırlar və ağır streslə müşahidə olunurlar. QBV-nin kazuistik nadir patologiyası istisna olunmaqla, NAB-ın 2-4 ay gecikdirilməsi böyük risklə müşahidə olunmur.

Qadında hamiləlik zamanı QBV-nin düyünlü törəməsi aşkar olunduqda cərrahi müalicə üçün praktiki olaraq yeganə göstəriş QBV-

nin xərçəngidir. Bu da NAB zamanı əldə olunmuş punktatın sitoloji tədqiqatı ilə təsdiq olunmalıdır. Bir qadının papilyar xərçəngi və ya follikulyar neoplaziyası olduğu vəziyyətdə və eyni zamanda prosesin progressivləşməsi üçün heç bir məlumat yoxdursa, əgər tam müalicəni doğuşdan sonrakı dövrə qədər təxirə salmağı üstün tutursa, onu əmin etmək lazımdır ki, əksər yüksək differensiallaşmış tireoid xərçəngi çox yavaş böyümə ilə xarakterizə olunur və əməliyyatın doğuşdan sonrakı perioda keçirilməsi, çox güman ki, proqnozu dəyişməyəcək. Cərrahi əməliyyatın aparılmasının daha optimal dövrü hamiləliyin 2-ci üçaylıqı sayılır. QBV xərçəngi zamanı, tireoidektomiyadan sonra xəstəyə dərhal levotiroksinlə çəkinin hər kq-na 2,3 mkq dozasında əvəzedici terapiya təyin olunur. Bir sıra müəlliflərə görə, hamiləliyin ikinci yarısında QBV-nin yüksək diferensasiya olunmuş mikrokarsinoması və, hətta, bir neçə iri ölçülü diferensasiya olunmuş şişlər (papilyar və ya follikulyar xərçəng) aşkar olunduqda belə, cərrahi müalicənin doğuşdan sonrakı dövrə (faktiki olaraq bir neçə ay) keçirilməsi, sonradan etaplı müalicə algoritminə (tireoidektomiya, I-131 terapiyası) riayət edilməsi şərti daxilində, xəstəliyin uzaq proqnozunu pisləşdirmir.

QBV-nin daha çox rast gəlinən düyünlü patologiyası sayılan düyünlü və çoxdüyünlü kolloid ur probleminə qayıtsaq, qeyd edək ki, bir sıra fikirlərə baxmayaraq, hamiləlik zamanı düyünlü törəmələrin əhəmiyyətli dərəcədə böyüməsi riski yüksək deyildir. Çünki bir çox hallarda, bu xəstəlik zamanı QBV-nin funksiyası pozulmamışdır və xəstələrə hamiləlik zamanı nəzərdə tutulmuş fizioloji dozalarda yod profilaktikası (məsələn, *Iodomarin* 200) göstərişi olur. İstənilən halda, TSH və sT₄-ün səviyyəsini müəyyən etməklə QBV-nin funksiyasına hamiləliyin hər üçaylığında nəzarət olunması vacib şərtdir. Bir sıra hallarda düyünlü kolloid proliferasiya olunmuş urun müalicəsində istifadə olunan levotiroksinlə supressiv terapiya təyin edilməsinin məqsədəuyğunluğu məsələsi doğuşdan sonrakı dövrə qədər təxirə salınmalıdır.

10.5. QALXANABƏNZƏR VƏZİNİN XƏRÇƏNGİ

Keçmişdə yüksək diferensasiya olunmuş QBV xərcəngi (YDQBVX) səbəbindən müalicə almış qadınlar hamiləliyi planlaşdırma bilirlər. Müasir baxışlara nəzərən, YDQBVX-nin mərhələli müalicəsi tireoidektomiyanı və sonradan radioaktiv I-131 ilə terapiyanı nəzərdə tutur. Bundan başqa, cərrahi müdaxilə zamanı müxtəlif həcmdə boyun hüceyrələri və limfa düyünlərinin götürülməsi yerinə yetirilir. I-131 terapiyasından ən azı 1 il sonra, əgər periodik olaraq tireoqlobulin səviyyəsinə nəzarət zamanı mənfi dinamika nəzərə çarpmayıbsa, qadın hamiləliyi planlaşdırma bilər.

YDQBVX səbəbindən müalicə almış qadınlara supressiv terapiya aparılması dedikdə çəkinin hər kiloqramına 2,5 mkq dozada levotiroksin qəbulu nəzərdə tutulur. Hamiləlik planlaşdıran qadınlar həmin dozada levotiroksin qəbulunu davam etdirirlər, çünki o hipotireozu olan hamilə qadının levotiroksinə olan tələbatına praktiki olaraq uyğun gəlir. Müşahidələr hipotireozu olan qadınlara münasibətdə yuxarıda göstərilən prinsiplərə əsasən aparılır.

Hamiləlik zamanı nəzarət məqsədilə tireoqlobulin səviyyəsinin təyin edilməsi, xüsusilə də qeyri-radikal orqanqoruyucu əməliyyatlardan sonra tireoid qalıqı saxlanmış qadınlarda tövsiyə olunmur. Bu cür əməliyyatlardan sonra tireoqlobulin səviyyəsinin monitorinqi az informativdir. Çünki hamiləlik zamanı, qanunauyğun olaraq, normada tireoqlobulinin səviyyəsinin yüksəlməsi baş verir və bu hal tireoid qalıqı saxlanmış qadınlarda da aşkar olunacaqdır.

QBV-nin diferensasiya olunmamış və medulyar xərcəngi (QBVMX) səbəbindən müalicə almış qadınların hamiləlik planlaşdırması, müasir təsəvvürlərə görə əks göstərişdir. QBVMX-nin ailəvi formalarının müxtəlif variantları səbəbindən profilaktik tireoidektomiya aparılmış qadınlar istisna təşkil edirlər.

10.6. QALXANABƏNZƏR VƏZİ PATOLOGİYASI OLAN QADINLARDA HAMILƏLİYİN PLANLAŞDIRILMASI

Müasir baxışlara görə, QBV patologiyası olan qadınların bir çoxu endokrinoloqun nəzarəti altında uyğun müalicə aldıqdan sonra hamiləliyi planlaşdırıla bilər. Bu cür hamiləlik adekvat nəzarət zamanı mamalıq-ginekoloji ağırlaşmalar və dölün inkişaf patologiyaları riskinin əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlməsinə məruz qalmayacaqdır. Hamiləlik gecikdirilmədən (başqa əks göstərişlər olmadıqda) planlaşdırıla bilər:

1. AİT ya da QBV-nin şiş olmayan xəstəliyinin cərrahi müalicəsi nəticəsində kompensasiya olunmuş birincili hipotireozu olan qadınlarda;

2. Cərrahi müalicəyə birbaşa göstəriş (düyünlü urun böyük ölçüləri, kompressiya sindromu) olmadıqda, müxtəlif formalı eutireoid uru (düyünlü, çoxdüyünlü, qarışıq) olan qadınlarda;

3. QBV-nin funksiyasının pozulması olmadıqda, QBV-yə qarşı anticisimlərin daşıyıcılığı aşkar edilmiş qadınlarda.

Sadalanan qruplara aid olan bütün qadınlarda hamiləlik zamanı QBV-nin funksiyasının dinamik qiymətləndirilməsi aparılmalıdır ki, bu zaman hamiləliyin hər üçaylığında TSH və fT_4 -ün səviyyəsinin müəyyənləşdirilməsi yerinə yetirilir. Uru olan qadınlarda isə əlavə olaraq USM nəzarəti də aparılmalıdır. AİT ya da QBV-nin şiş olmayan xəstəliyinin cərrahi müalicəsi nəticəsində kompensasiya olunmamış birincili hipotireozu olan qadınlar isə hamiləliyi levotiroksinlə əvəzedici terapiya fonunda eutireoza nail olunduqdan sonra planlaşdırıla bilər. Əgər qadın toksiki ur səbəbindən I-131 terapiyası almışdırsa, onda eutireozun saxlanması şərtində (ya levotiroksinlə əvəzedici terapiya fonunda, ya da, daha az hallarda, onsuz) hamiləlik təqribən müalicədən 6-12 ay sonra planlaşdırıla bilər.

Hal-hazırda sübut olunmuşdur ki, köməkçi reproduktiv texnologiyaların (KRT) effektivliyi qadının tireoid mübadiləsinin vəziyyətilə birbaşa əlaqədardır. Qadınlarda QBV disfunksiyası ilə follikulyar rezerv azalır. Maksimal miqdarda oositlər almaq üçün EKO proqramlarında superovulyasiyanın stimulyasiyası keçirilir, bu qanda hiperestrogeniya ilə müşayiət olunur. Hiperestrogeniyada qaraciyərdə tiroksin-birləşdirici qlobulinin səviyyəsinin artması baş verir, bu TSH səviyyəsinin artmasına gətirib çıxarır. KRT hazırlıq mərhələsində proqnostik olaraq, əlverişli hormonların səviyyəsi TSH aşağı normal göstəriciləri və sərbəst T_4 səviyyəsinin yüksək normal göstəriciləri sayılır [41]. Təcrid olunmuş antitireoid anticisimlərin daşıyıcıları QBV funksiyasının pozğunluğu olmayan sonsuz qadınlarda KRT proqramlarının əlverişsiz nəticəsinin prediktoru və ya erkən reproduktiv itkilər ola bilər [42]. Sonsuzluq ilə qadınlarda TPO qarşı anticisimlərin skriniqi KRT proqramlarının aşağı effektivlikli xəstələr qrupunu müəyyən etməyə imkan verir. Xəstələrdə, köməkçi reproduktiv texnologiyalara ehtiyacı olanlarda, SHT levotiroksinlə müalicə hamiləliyin baş verməsi və diri uşaqların doğulması şanslarını artırır [43].

Tireotoksikozlu xəstələri (yaşı nəzərə alınmaqla, daha tez-tez söhbət Qreyvs xəstəliyindən gedir) xəstəlikdən tam sağalmalarına qədər etibarlı kontrasepsiya olunmaqları haqqında məlumatlandırmaq vacibdir. Sadəcə məlumatlandırmaqdan əlavə xəstə ilə kontrasepsiyanın konkret üsulları və daha etibarlısının seçilməsini müzakirə etmək vacibdir. Əgər 12-18 ay müddətinə tireostatik terapiya kursunun aparılması (urun böyük olmayan ölçüləri, keçmişdə tireostatiklərlə uğursuz terapiya olmadıqda) haqqında qərar qəbul olunubsa, onda qadın dayanıqlı remissiyaya çatmaq ehtimalının təqribən 30% təşkil etdiyi barədə dərhal məlumatlandırılmalıdır. Nəticədə, əgər qadın bu 30% ehtimala düşsə belə, hamiləliyin planlaşdırılması ən azı 2 il müddətinə gecikdirilməlidir (eutireoid vəziyyətinin saxlanmasına əmin olmaq üçün ən azı 6 ay lazımdır). Əgər I^{131} terapiyası planlaşdırılırsa, göstə-

rildiyi kimi, hamiləlik 1 il müddətinə gecikdirilir. Bu məsələ əməliyyat yolu ilə daha tez həll olunur. Qreyvs xəstəliyində QBV-nin tamamilə götürülməsi tireotoksikozun residivinin hamiləliyin planlaşdırılması dövründə mümkünsüzlüyünün tam təmin edir. QBV götürüldükdən sonra qadın dərhal levotiroksinlə tam əvəzedici doza almağa başlayır və yaxın zamanda hamiləliyi planlaşdırmağa bilər. Reproduktiv yaşlı qadınlarda Qreyvs xəstəliyinin müalicəsi planlaşdırılarkən bu xüsusiyyətlərə həmişə diqqət yetirilməlidir.

Gec reproduktiv dövrdə, ya da qadında sonsuzluq olduqda hamiləlik planlaşdırılırsa, və reproduktiv texnologiyalardan (EKO və başqaları) planlaşdırmada istifadə olunur. Qreyvs xəstəliyinin daha optimal müalicə üsulu, urun ölçülərindən asılı olmayaraq, QBV-nin cərrahi yolla götürülməsidir. Çünki məhz bu yolla hamiləliyin planlaşdırılmasına (sonsuzluğun müalicəsinə) daha qısa vaxtda başlamaq olar.

Hamiləlik zamanı qalxanvari vəzin xəstəlikləri olan xəstələrin müşahidəsinin psixoloji aspektləri

Hamilə qadınlarda QBV-nin patologiyasına həsr olunmuş çoxsaylı tədqiqatların məlumatları iki fikrə gəlməyə imkan verir və hər bir xəstəyə yanaşmada onlar tutuşdurulmalıdır. Birincisi, hamiləlik zamanı QBV-nin patologiyası dölün inkişafında pozulmaların olmasının müəyyən riskini daşıyır, lakin ikincisi, əvvəlki fəsilə göstərilmiş şərtlərə riayət olunarsa ona hamiləliyin planlaşdırılmasına əks göstəriş kimi baxıla bilməz. Bu müddəalardan hansısa birinin hiperbolizasiyasının xəstəyə ziyan vuracağı qaçırılmazdır.

Bir sıra tədqiqatlarda göstəriləyi kimi, TPO-AT daşıyıcılığı kimi çox yayılmış fenomen belə müəyyən risk daşıyır. Bu zaman ona əsaslanmaq lazımdır ki, yenidoğulmuşun psixi və fiziki inkişafındakı pozulmalar onlarla digər faktorlardan da asılıdır və onların çoxu hal-hazırda qədər məlum deyildir. Əgər nəzərə alsaq ki, QBV tərəfindən olan bir çox dəyişikliklər patoloji dəyişikliklərə aid edilir, onda onların mütləq çoxluğu (QBV-yə qarşı anticisimlərin səviyyəsinin artması,

həm diffuz, həm də düyünlü eutireoid ur) zərərsizdir, kifayət qədər yüngül aradan qaldırılındır və hamiləliyin planlaşdırılması məsələsində əngəl kimi nəzərə alınmamalıdır. Bundan başqa hamiləlik zamanı QBV-nin praktiki olaraq istənilən patologiyası aşkarlandıqda qadına hər hansı psixoloji təzyiq olunması, onun gələcək uşağının inkişafı haqqında proqnozların deyilməsi qətiyyənlə düzgün yanaşma deyildir. Gələcək uşağın sağlamlığına aid istənilən bir mülahizə qadında ağır psixoloji travmaya səbəb ola bilər. Bununla əlaqədar olaraq nəzarət müayinələri təyin olunarkən və tövsiyələr verərkən onların vacibliyini və mümkün risklərin olmasını xüsusilə vurğulamağa ehtiyac yoxdur.

Hal-hazırda QBV-nin istənilən patologiyası səbəbindən hamiləliyin dayandırılmasına göstəriş olmur. Bu hal hamiləliyin erkən müddətlərində qadında manifest olunmuş hipotireozun aşkar olunmasıdır (ən azı ikiqat hormonal müayinənin məlumatlarına görə). Çünki məhz bu patologiya dölün sinir sistemindəki pozulmaların yüksək riski ilə müşahidə olunur. Bu məsələ qadınla ehtiyatlı müzakirə olunmasını tələb edir və bu müzakirə imperativ tövsiyələr daşımamalıdır. Qadına nəzakətlə izah olunmalıdır ki, onun vəziyyətində dölün inkişafında bir sıra pozulmaların baş verməsinin nisbi riskinin (hansı ki, fərdidən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənir) yüksək olması haqqında məlumatlar mövcuddur. Yadda saxlamaq lazımdır ki, çox vaxt söhbət reproduktiv patologiyanın uzun illər ərzindəki müalicəsindən sonra baş vermiş arzuolunan hamiləlikdən gedir. Bu halda qadın praktiki olaraq həmişə hamiləliyin dayandırılmasından imtina edir. Psixoloji təsirlər və təhdidlər qadına və onun gələcək körpəsinə ziyandan başqa heçnə gətirməyəcək.

Dəfələrlə göstərildiyi kimi, hamilə qadınlarda laborator müayinələrin nəticələrinin təfsiri ənənəvi hallardan əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənir. Bununla əlaqədar, hamilə qadında QBV-nin funksiyasının pozulmasını aşkar etmək məqsədilə onda daha geniş müayinələrin aparılması tələb olunur. Bu da bir çoxları üçün təhlükə daşıyır. Bu

təhlükə ondadır ki, xəstədə yüksək ehtimalla elə dəyişikliklər aşkar oluna bilər ki, onlar ya nisbətən zərərsizdirlər (eutireoz zamanı TPO-AT) və sadəcə müşahidə tələb edirlər, ya da hamiləlik üçün sadəcə olaraq normaldırlar (birinci üçaylıqda TSH-ın azalması və ya T₄-ün yüksək səviyyəsi). Bunların təhlili həkim endokrinoloqdan yüksək bilik və bacarıqların olmasını tələb edir.

ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

1. Krassas G.E., Pontikides N., Kaltsas T., et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 50(5): 655-659. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00719.x
2. Arojoki M., Jokimaa V., Juuti A., Koskinen P., Irjala K., Anttila L.: Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol*. 2000, 14: 127-131. 10.3109/09513590009167671.
3. Abalovich M., Mitelberg L., Allami C., et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(5):279-283. doi: 10.1080/09513590701259542
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*. 2015;104(3):545-553. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.028
5. Lazarus J. N. Thyroxine excess and pregnancy // *Act. Med. Austriaca*, 1994; 21 (2): 53–56.
6. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during

- pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389. Published correction appears in *Thyroid*. 2017; 27(9): 1212.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletinsd Obstetrics. Thyroid disease in pregnancy: ACOG practice bulletin, number 223. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):261-274.
 8. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. 2011; 21(10): 1081-1125. doi:10.1089/thy.2011.0087
 9. Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94. doi: 10.1159/000362597
 10. Canovi S., Vezzani S., Polese A., et al. Pregnancy-related reference intervals for serum thyrotropin based on real-life clinical data. *Gynecol Endocrinol*. 2020;322(7):1-4. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1756251>
 11. Blatt A.J., Nakamoto J.M., Kaufman H.W. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:777-784. doi: 10.1210/jc.2011-2038
 12. Li C., Shan Z., Mao J., et al. Assessment of Thyroid Function During First-Trimester Pregnancy: What Is the Rational Upper Limit of Serum TSH During the First Trimester in Chinese Pregnant Women? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;9(1):73-79. doi: 10.1210/jc.2013-1674

13. Poppe K., Bisschop P., Fugazzola L., Minziori G., Unuane D., Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. *Eur Thyroid J.* 2021;9(6):281-295. Published correction appears in *Eur Thyroid J.* 2021;10(3):268.
14. Sgarbi J.A., Teixeira P.F., Maciel L.M., et al. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(3):166-183.
15. Yi K.H., Kim K.W., Yim C.H., et al. Guidelines for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *J Korean Thyroid Assoc.* 2014; 7(1): 7-39.
16. Testing for hypothyroidism during pregnancy with serum TSH. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. [https://ranzcof.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%20s%20Health/Statement %20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Testing-for-hypothyroidism-during-pregnancy-with-serum-TSH-\(C-Obs-46\)-Review-July-2015.pdf?ext1/4.pdf](https://ranzcof.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%20s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Testing-for-hypothyroidism-during-pregnancy-with-serum-TSH-(C-Obs-46)-Review-July-2015.pdf?ext1/4.pdf). Accessed May 27, 2022.
17. Benhadi N., et al. Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2007;66:765-770. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02803.x
18. Korevaar T.I., Steegers E.A., de Rijke Y.B. et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *Clin.*

- Endocrinol. Metab. 2013;98:4382-4390. doi: 10.1210/jc.2013-2855.
19. Han C., et al. High body mass index is an indicator of maternal hypothyroidism, hypothyroxinemia, and thyroid-peroxidase antibody positivity during early pregnancy. *Biomed. Res. Int.* 2015;321831. doi: 10.1155/2015/351831
 20. Mosso L., et al. Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2016;85:942-948. doi: 10.1111/cen.13127
 21. Chen L., Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2011;74(4):513-519. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03974.x
 22. Liu H., Shan Z., Li C., et al. Maternal Subclinical Hypothyroidism, Thyroid Autoimmunity, and the Risk of Miscarriage: A Prospective Cohort Study. *Thyroid*. 2014; 24(11): 1642-1649. doi: 10.1089/thy.2014.0029
 23. Seungdamrong A., Steiner A.Z., Gracia C.R., et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of child health and human development reproductive medicine network. Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women. *Fertil Steril*. 2017;108:843-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.026
 24. Thangaratinam S., Tan A., Knox E., et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616. doi: 10.1136/bmj.d2616.
 25. Van den Boogaard E., Vissenberg R., Land J.A., et al. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early

- pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2011;17(5):605-619. doi: 10.1093/humupd/dmr024
26. Negro R. Thyroid autoimmunity and pre-term delivery: brief review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34:155-158. doi: 10.1007/BF03347047.
 27. He X., Wang P., Wang Z., He X., et al. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a metaanalysis of prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:455-464. doi: 10.1530/EJE-12-0379.
 28. Korevaar T.M., Pop V.J., Chaker L., et al. Dose dependency and a functional cutoff for TPO-antibody positivity during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:778-789. doi: 10.1210/jc.2017-01560
 29. Maraka S., Ospina N.M., O’Keeffe D.T. et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016; 26(4): 580-90. doi: 10.1089/thy.20150418
 30. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреологической ассоциации по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности 2017 года. *Журнал «Клиническая и экспериментальная тиреология»*. 2018. Т.14.№3. С. 128-139
 31. Alexander E.K., Marqusee E., Lawrence J. et al. 2004 Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 351:241–249.
 32. Yassa L., Marqusee E., Fawcett R., Alexander E.K. 2010 Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3234–3241

33. Taylor P.N., Minassian C., Rehman A. et al. 2014 TSH levels and risk of miscarriage in women on longterm levothyroxine: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 99:3895–3902.
34. Ginoer D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy// *Trends in Endocrinology and Metabolism*.1998 Vol.9. P.403-411.
35. Weetman A.P. (2000) Graves' disease. *N Engl J Med* 343(17): 1236–1248
36. Millar L.K., Wing D.A., Leung A.S., Koonings P.P., Montoro M.N., Mestman J.H. (1994) Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 84(6):946–949
37. Mestman J.H. (2004) Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18(2):267–288
38. Davis L.E., Lucas M.J., Hankins G.D., Roark M.L., Cunningham F.G. (1989) Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 160(1):63–70
39. Lewis E. Braverman, Robert D. Utiger. *The Thyroid. A Fundamental and Text*. Ninth Edition. 2005 by Lippincott Williams and Wilkins. Part IX. Thyroid disease during pregnancy: 1086–1108.
40. Carrell D.T., Peterson C.M. *Reproductive Endocrinology and Infertility*. Springer. 2010. P.220
41. Сохадзе Х., Сабуров А., Гаврилова Н. Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — No 9. — С. 734-743.

42. Станкович Е.Б. Роль нарушений функции щитовидной железы при реализации программ ЭКО у пациенток с бесплодием: Дис... канд. мед. наук / НЦАГиП РАМН; М., 2009. 134 с.
43. Kim C.H., Ahn J.W., Kang S.P., et al. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1650-1654. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.004.

XI FƏSİL

QALXANABƏNZƏR VƏZİNİN NADİR XƏSTƏLİKLƏRİNİN DİAQNOSTİKASI

QBV-nin nadir şişləri və xəstəlikləri

I. Qeyri-epitelial: limfosarkoma, fibrosarkoma, sarkoma, fibroma, leyomioma, hemangioma, xemodektoma.

II. Qarışıq şişlər: karsinosarkoma, hemangioendotelioma, xemodektoma, teratoma.

III. Disgenetik: dil kökünün uru, qalxanabənzər dil axacağının uru və xərçəngi, orta kistalar və boyunun fistulları, döşdaxili ur, urun digər lokallaşdırmaları (peritonarxası, udlaq daxili və udlaq ətrafı boşluq, qarın boşluğu, nəfəs borusu, qida borusu; öd kisəsi və mədə divarı, ürək, qasıq nahiyəsi, uşaqlıq yolu) və digərləri.

IV. İltihabi: vərəm, sifilis.

V. Göbələk: aktinomikoz, aspergillez, kandidamikoz, koksidioidoz, maduromikoz.

VI. Parazitar: exonokokkoz.

VII. Sistem: limfoqranulematoz, sarkoidoz, amiloidoz.

VIII. Damar: arteriovenoz anastomozların şişləri, hemangioperisitoma, hemangioendotelioma.

IX. Çoxsaylı endokrin neoplaziya.

X. İkincili metastatik şişlər.

QBV-nin vərəmi. Qalxanabənzər vəzi vərəmin nadir lokalizasiyalı yerlərindən biridir [1,2]. QBV-nin müxtəlif xəstəlikləri səbəbindən əməliyyat olunanlar arasında vərəm 0,06-0,07% təşkil edir. QBV-nin birincili təcrid olunmuş vərəmini və digər lokallaşmalarda (çox vaxt ağciyərdə) vərəmin disseminasiya etməsi nəticəsində inkişaf edən, vəzin ikincili vərəmini fərqləndirirlər. Patoloqanatomların məlumat-

larına görə müxtəlif lokallaşmalarda olan vərəmdən ölənlərin yalnız 2-7%-ində QBV-nin vərəminə rast gəlinir.

İlk dəfə olaraq bu xəstəliyi 1862 ildə Lebert ağciyərlərin disseminasiyalı vərəmi olan xəstədə aşkar etmişdir [3]. QBV birincili vərəminin ilk təsvirini sürətli artan urun boyun limfadenopatiyası şəklində ağciyərlər zədələnmədən 1893 ildə Bruns etmişdi.

QBV-nin vərəmlə zədələnməsinin 2 forması qeyd olunur: 1) vəzin birincili zədələnməsi zamanı onun şişəbənzər törəməsi (abses) və ya diffuz böyüməsi şəklində; 2) yayılmış vərəmin təzahürü kimi miliar zədələnmə.

QBV-nin vərəminə daha tez-tez 30-50 yaşlı qadınlarda rast gəlinir (kişilər və qadınların nisbəti 1:2 təşkil edir). Uşaqlarda ona çox nadir halda rast gəlinir. QBV-nin vərəminin klinik şəklində səciyyəvi əlamətlər yoxdur. Əvvəlcə, çox vaxt kəskin tireoiditin simptomları (yüksək hərarət, boynun ön nahiyəsində ağrılar, xüsusilə udqunmada, gərginlik, ağırlıq və basılma hissi, halsızlıq, tərləmə, iştahanın itməsi, arıqlama) ilə təzahür edir; az-az hallarda vəzi funksiyasının artması (taksi-kardiya, tremor, tərləmə), vəzinin ölçülərinin böyüməsi (vəzi qalınlaşmış, ağırlı və qabarlı olur) ilə xarakterizə olunur.

Bütövlükdə vəzinin ya da onun ayrı-ayrı sahələrinin ölçülərinin dəyişkən olması müşahidə edilə bilər. Obyektiv müayinə zamanı aşkar olunur ki, bütün vəzi ya da onun paylarından biri qalınlaşmış, qabarlı, az mütəhərrik, ətraf toxumalara bitişmiş vəziyyətdədir. Lakin çox vaxt törəmə üzərindəki dəri dəyişməz qalır və çox nadir hallarda vəzi əzələləri və toxumasına bitişmiş olur. Ətraf toxumalara böyümə zamanı nəfəs borusu, qida borusu, qayıdan sinirlərin sıxılması baş verə bilər ki, bu da boğulma tutmalarına, nəfəs almanın və udmanın çətinləşməsinə, səsin xırıltılılığına gətirə bilər [4].

Bəzən yumşalmış və irinləmiş sahələr əmələ gəlir, kəsmiyəoxşar parçalanma isə soyuq absesə gətirir. Vərəm absesi dəyişilməmiş vəzidə də inkişaf edə bilər və ya artıq baş vermiş düyünlü ya da diffuz urun

fonunda əmələ gələ bilər. İrin duru, bəzən qatı olur və özündə vərəm çöplərini saxlayır, lakin bir sıra müayinələrdə steril də ola bilər. İrin ifrazlı fistullar da yarana bilər. Bir qayda olaraq, fistula girişi boynun ön səthinə açılır. Vəzin vərəm absesi zamanı kazeoz kütlələrin qida borusuna yarıb keçməsi baş verə bilər. QBV-nin funksional vəziyyəti adətən kəskin dəyişmir. Lakin QBV-nin vərəmi zamanı ifadə olunmuş (hətta ağır) tireotoksikoz, aydın ifadə olunmuş miksidemalı hipotireoz qeyd oluna bilər. Tez-tez böyümüş yumşaq ya da qalınlaşmış, az hərəkətli və ağırlı regionar limfatik düyünlər aşkar olunur. Qanın müayinəsi zamanı adətən leykositoz, limfositoz və sürətlənmiş EÇS qeyd edilir.

Digər üzvlərin vərəmlə zədələnməsi olmadıqda, QBV-nin təcrid edilmiş vərəminin diaqnostikası səciyyəvi klinik simptomlar olmadığı üçün əhəmiyyətli çətinliklər daşıyır. Bununla belə, hətta aktiv ağ ciyər ya da kənar vərəmin olması belə QBV-nin vərəminin diaqnostikasının düzgünlüyünü təsdiq etmək üçün kifayət deyildir. Çox vaxt yalnız vərəm ocaqlarının irinləməsi və fistulların yaranması zamanı düzgün diaqnoz qoyurlar. QBV-nin vərəminin ayırd olunmasında vəzin bioptatının sitoloji müayinəsinə mühüm əhəmiyyət verilir. Lakin düzgün diaqnozun daha etibarlı meyarı aspirasiya punktatda ya da fistuldan irinli ifrazatda turşuya davamlı bakteriyaların aşkar edilməsidir. Lakin morfoloji müayinə (bioptatın ya da əməliyyatdan sonra QBV-nin) əvvəlki kimi diaqnostikanın ən etibarlı üsulu olaraq qalır. Eyni zamanda onu da qeyd edək ki, QBV-dəki morfoloji dəyişikliklərin düzgün izah olunması çox vaxt kifayət qədər çətin olur. Vərəm üçün tərkibində limfoid, epitelioid və nəhəng çoxnüvəli hüceyrələr olan vərəm qabarıqlarının olması səciyyəvidir. Nüvələri olan çoxsaylı nəhəng hüceyrələrin olması ilə xarakterizə olunan psevdovərəm zədələnmələrinə QBV-də tez-tez rast gəlinir və onlar yanlış olaraq vərəm kimi qəbul oluna bilərlər.

Differensial diaqnoz diffuz toksiki ur, kəskin, yarımkəskin və ya xroniki tireoiditlə aparılır. Vərəmi QBV-nin xərçəngindən diferensa-

siya etmək xüsusilə çətindir. Vizual əməliyyatdaxili diaqnostikanın çətinliyi kəskin ifadə olunmuş peristrumitlə şərtlənir. Çünki o çox vaxt cərrah tərəfindən QBV-nin bədxassəli şişinin böyüyərək onun fassiyası və əzələsinə daxil olması kimi dəyərləndirilir.

QBV ultrasəs exoqramlarında hipoexogenlik sahələri ilə heteroexogenlik, karsinomanı təqlid edən, düyünlü və kistoz törəmələr aşkar oluna bilər, çoxlu düyünlər, diffuz ur və ya arabir abses qeyd olunur [5]. Vərəm ocaqları QBV adətən hipoexogendir. Abses anexogendir və daxili kölgələrlə ola bilər [3, 6, 7]. Adətən regional limfadenopatiya qeyd olunur. Kompüter tomoqrafiyası QBV böyüməsini; parenximada olan düyünlərdə normal tireoid toxuması ilə müqayisədə sıxlığın azalması təyin olunur [8]. Şişkin abseslər QBV həm daxilində, həm dərialtında periferik “haşiyə” ilə əhatə olunmuşdur. Bundan başqa KT boyun orqanlarında vərəmin digər lokalizasiyalarını təyin etməyə kömək edir. Vərəm ocağında normal tireoid parenximasının verdiyi siqnala nisbətən, daha güclü, orta intensivlikli siqnal qeyd olunur. Kontrast KT kazeoz kütlələrin varlığını dəqiqləşdirməyə kömək edir. Tomoqrafik şəkil kazeoz mərkəzin varlığını və kəskin iltihab sayəsində periferik “haşiyə” ətrafını əks etdirərək, ətraf toxumanın sərtləşməsinə (dermal işarə) səbəb olur [6].

Cədvəl 11.1-də xərçəngin, Ridel tireoiditinin və vərəmin bir sıra differensial-diaqnostik əlamətləri göstərilmişdir. QBV-nin vərəmi üçün daha tez gedişin olması xarakterikdir. Vəzidə ətraf toxumalara bitişmiş, qalınlaşmış şişəbənzər ağırlı törəmənin olması zamanı vaxtaşırı udmanın çətinləşməsi, hərərin qalxması, tərləmənin olması, vəzin ölçülərinin və konsistensiyasının dəyişkən olması spesifik vərəmli tireoidit və ya QBV-nin vərəminin digər patomorfoloji formaları üçün daha xarakterikdir.

QBV xərcənginin, Ridel tireoiditinin və vərəmin bir sıra differensial-diaqnostik əlamətləri

Xərcəng	Ridel tireoiditi	QBV-nin vərəmi (klinik gedişin II tipi)
İlkin mərhələlərdə ümumi vəziyyət dəyişmir. QBV-nin funksiyası normaldır ya da yüksəlmişdir	Ümumi vəziyyət və QBV-nin funksiyası dəyişmir	Ümumi vəziyyət pisləşir. Çox vaxt QBV-nin funksiyası orta yüksəlmişdir
Adətən QBV-nin asimetriyasına səbəb olan, nəfəs borusunda təsbit olunmuş, bir və ya bir neçə bərkimiş, qabarıqlı, şiş düyünləri aşkar olunur	Çox vaxt QBV-nin bir payı zədələnir. Vəzin tədricən böyüməsi qeyd olunur	QBV-nin tamamilə ya da bir payının zədələnməsi ola bilər. Onun ölçülərinin tez böyüməsi və ölçülərin dəyişkənliyi qeyd olunur: gah böyüyür, gah kiçilir
Ətraf toxumaların infiltrasiya olunmuş böyüməsi və artması, boynun damar dəsti və yuxarı paratraxéal düyünlər istiqamətində regionar düyünlərə metastazlar	Erkən infiltrasiya və ətraf toxumaların artması. Regionar limfatik düyünlərin böyüməməsi vəziyyətində paratireoidit hallarının ifadə olunması	Ətraf toxumaların infiltrasiyası və regionar limfatik düyünlərin böyüməsi davamlı deyil
QBV bərkimiş konsistensiyalı, səthi qabarıqlıdır, palpasiya zamanı ağrısızdır; şiş ocağı asimetrik yerləşmişdir	QBV ağacvari bərklikdə qabarıq səthlidir, ağrısızdır	QBV bərkimiş konsistensiyalı, səthi xırda ya da iri qabarıqlıdır, palpasiya zamanı ağrılıdır
Regionar limfatik düyünlər bərk, divarları hamar, mütəhərrik, ağrılıdır	Regionar limfatik düyünlər böyüməmişdir	Regionar limfatik düyünlər yumşaqdır

QBV vərəm absesinin uğurlu drenajı haqqında ilk bildirişi 1894-cü ildə Schwartz etmişdir. Cərrahi müalicə sonrakı vərəm əleyhinə kimya terapiyası təyini ilə effektiv olmuşdur [9]. Ondan sonra sübut olunmuşdur ki, antimikobakterial kimyaterapiya ur kənar edilmədən belə, özü effektiv ola bilər [10]. Belə müalicə əhəmiyyətli kliniki yaxşılaşmaya səbəb olur və cərrahi müdaxilədən çəkinməyə imkan verir [11, 12]. QBV vərəmində absesin drenajı antimikobakterial kimyaterapiyası ilə kombinasiyada effektivdir və nadir hallarda sonrakı cərrahi müdaxilə tələb edir [13, 14].

Ümumiyyətlə vərəm haqqında danışarkən, vərəm mikobakteriyalarına qarşı artan dayanıqlığı, aparılan uzunmüddətli antibakterial terapiya və tez-tez onun düzgün aparılmaması (həkimlərin tövsiyələrinə riayət olunmaması və hətta ondan imtina olunması) səbəbindən onun patomorfozunu qeyd etməmək olmaz. Əgər QBV-nin vərəmi aşkar edilirsə endokrinoloq müalicəni həmişə ftiziatriın tövsiyələrinə uyğun ya da onunla birlikdə aparmalıdır.

QBV-nin exinokokkozu. QBV-nin exinokokkozuna bütün müşahidə olunan exinokokkozların 0,2-0,5% düşür. QBV-yə exinokokkun onkosferaları böyük qan dövranından düşür. Onun nadir hallarda baş verməsi və onun üçün xarakterik klinik təzahürlərin olmaması səbəbindən diaqnostikası çox çətindir.

QBV-nin exinokokkozuna hər iki cinsin nümayəndələrində daha çox 20-50 yaşlılar arasında rast gəlinir. Risk qrupunda üstünlük təşkil edənlər aqrar sahə ilə əlaqədar şəxslərdir. Qoca və ahıl yaşlı şəxslərdə və həmçinin uşaqlarda da rast gəlinir. Uşaqların exinokokkozla yoluxması və kistanın asta inkişaf etməsi səbəbindən xəstəlik çox illər sonrası aşkar oluna bilər. Simptomları müxtəlifdir və onun müddətindən, kistanın ətraf üzvlərə və toxumalara münasibətindən, onların funksiyasının pozulması dərəcəsindən, prosesin yayılmasından və ağırlaşmaların olmasından asılıdır.

Şikayətlər tədricən böyüyən ağrısız şişəbənzər törəmənin inkişaf etməsi ilə əlaqəlidir və kistanın irinləməsi zamanı ağrılar və hərərətin qalxması baş verir. Onun ölçülərinin sıçrayışvari böyüməsi qeyd olunur. Buna səbəb parazitar kistada təzyiqin yüksəlməsindən fibroz kapsulada vaxtaşırı baş verən dəyişikliklərdir. Bu çox vaxt vəzinin bir payında ya da boynunda qeyd olunur. Müşahidələrin 50%-də nəfəs borusunun, qida borusunun ya da qayıdan sinirin sıxılmasının müxtəlif dərəcədə ifadə olunmuş simptomları (nəfəs almağın və ya udmanın çətinləşməsi, səsin dəyişməsi) qeyd edilir. Onlar çox vaxt ilkin şikayətlərdir. Səsin boğuşluğu çətin nəfəs alma və disfagiya olmadan da mümkündür.

Vəzin palpasiyası zamanı qalın-elastik, ağrısız, udqunma zamanı yerini dəyişən törəmə aşkar olunur. Törəmə üzərindəki dəri dəyişmir. Periferik limfatik düyünlər böyüməmişdir. Tədricən ölçüləri böyüyən exinokokk kisəsi QBV funksiyalı parenximanın atrofik dəyişikliklərini əmələ gətirir, çox vaxt ardınca hipotireoidli vəziyyət inkişaf edir.

USM ən sadə və əlverişli diaqnostik üsul olub, qalın divarlı, qeyri-həmcins möhtəviyyətli kistoz törəmələri aşkar edir.

Diaqnostikada rentgenoloji müayinə müəyyən rol oynayır. Onun vasitəsilə törəmənin forması, ölçüsü, konturları, onun topoqrafoanatomik münasibətləri müəyyən edilir. Rentgenoqrafiya zamanı nəfəs borusunun sıxılmasını, yerini dəyişməsini və ya daralmasını (hətta klinik təzahürlər olmadan belə) və həmçinin kalsifikasiya sahələrini qeyd etmək olar. Sonuncuların QBV-nin dairəvi törəmələrində aşkar olunması halında exinokokkozu həmişə istisna etmək lazımdır.

Exinokokkoza şübhə olduqda punksiyalı biopsiya sonrakı irinləmələr, kistanın açılması və ya yayılması səbəbindən aparılmır. Şübhəli hallarda ondan xüsusi ehtiyatlıqla istifadə etmək olar.

İmmunoloji və seroloji üsullar, qanın və sidiyin digər laborator tədqiqatları ziddiyyətli nəticələr verir. Diaqnostikada lateks-aqqlütinasiya, dolaylı hemaqqlütinasiya reaksiyalarından, gəldə ikiqat diffu-

ziya, immunofermet reaksiyasından istifadə olunur. Katstsoni reaksiyası (dəridaxili) patologiyanın həqiqi formasını təyin etməyə kömək edir. Exo- və termoqrafiyadan, kompüter tomoqrafiyasından istifadə olunmasına göstəriş verilir.

Əməliyyat zamanı çox vaxt o exinokokk kistasının açılması nəticəsində rəngsiz mayenin, xitin qabığının və ya törəmə qabarıqların əmələ gəlməsi ilə tanınır. Müalicə QBV zədələnmiş hissəsinin kəsilməsindən ibarətdir.

Differensial diaqnostika zamanı nəzərə almaq lazımdır ki, QBV-nin exinokokk kistasının ölçülərinin böyüməsi çox zaman düyünlü urun ölçülərinin böyüməsinə nisbətən daha tez baş verir. Həmçinin, epidemioloji məlumatları, udqunma zamanı vəzin yerdəyişməsinin xüsusiyyətlərini və ifadə olunmasını, səsin dəyişməsinə və nəfəs alma pozulmalarını, hətta aşkar edilmiş törəmənin kiçik ölçüləri zamanı bunların inkişaf etməsini, regionar limfatik düyünlərin böyüməməsini nəzərə almaq lazımdır.

QBV-nin exinokokkozu zamanı kistanın irinləməsi və ya perforasiyasına, kalsifikasiya kimi ağırlaşmalara onun digər lokalizasiyaları zamanı olduğundan xeyli daha az rast gəlinir.

QBV-nin göbələk xəstəlikləri. QBV aktinomikoz, aspergilloz, kandidamikoz, koksidioidoz və maduromikoz ilə zədələne bilər.

QBV-nin aktinomikozu üz-çənə nahiyəsi və boyun aktinomikozu ilə xəstələnlərin ümumi sayının 0,3%-ni təşkil edir. Adətən yoluxma endogen yolla baş verir. Daima ağız boşluğunda saprofitlənen aktinomisetlər vəziyyə təmas yolu ilə ya da hematogen metastazlaşma nəticəsində keçir.

Diaqnostikası kliniki, mikrobioloji, immunoloji və patoloji-anatomik müayinələrin nəticəsinə əsaslanır. QBV-nin aktinomikozunun kliniki gedişi, onun ümumi və yerli təzahürlərinin xarakteri spesifik immunoloji reaktivliyin və orqanizmin qeyri-spesifik müdafiə faktorlarının vəziyyətindən asılıdır.

QBV-nin aktinomikozunun tipik kliniki əlamətlərinə nadir hallarda rast gəlinir ya da antibiotiklərdən geniş istifadə olunması nəticəsində onlar yox ola bilərlər.

Xəstəlik tədricən başlayır, fibrilitet və boyun nahiyəsindəki ağrılarla müşayiət olunur. 1-6 həftədən sonra boynun ön və ya ön-yan səthində bərk, az hərəkətli ya da hərəkətsiz, ağrısız ya da mülayim ağrılı infiltrat əmələ gəlir və o tədricən böyüməyə başlayır. Proses QBV-dən kənarlara keçdikdə aktinomikotik bərk infiltratın səciyyəvi simptomları (əvvəl göyərmiş-qırmızı, sonra tünd qırmızı rəngdə) əmələ gəlir. Dərinin hiperemiyası və infiltratın ayrı-ayrı sahələrində ağrı ilə müşayiət olunan kəskin iltihabi təzahürlər artdıqca flüktuasiya və yumşalma ocaqları əmələ gəlir. Onlar müxtəlif xarakterli ifrazatlı fistulun əmələ gəlməsi ilə açılırlar. Fistula nahiyəsində dəri göyərmiş tünd qırmızı rəng alır. QBV-nin funksional pozulmaları və həmçinin regionar limfatik düyünlərin reaksiyası yoxdur.

Rentgenoloji müayinə zamanı zədələnmə ocağı nahiyəsində yumşaq toxumaların bərkiməsi, larinqoskopiya zamanı isə yalançı səs bağlarının qalınlaşması, selikli qişanın şişkinliyi, qırtlağın hərəkətinin məhdudlaşması aşkar olunur. QBV-nin təcrid olunmuş zədələnməsi zamanı daxili orqanlar dəyişmir. Bir sıra müayinələrdə EÇS-nin sürətlənməsi və eozinofiliya qeydə alınır.

İmmunoloji müayinələr mühüm diaqnostik əhəmiyyət daşıyır: aktinolizat ilə dəri-allergik sınaq, aktinolizat ilə seroloji reaksiya (komplementi əlaqələndirmə reaksiyası – KƏR). Mikrobioloji müayinə zamanı xarakterik triada aşkar olunur: şüaşəkilli göbələyin druzalarının olması, anaerob kulturalar və ayrı-ayrı hallarda isə şüaşəkilli göbələyin aerob növləri. Patomorfoloji tədqiqat şüaşəkilli göbələyin druzalarını aşkar etməyə və qranulemaların xarakterik xüsusiyyətlərini aşkar etməyə imkan verir.

QBV-nin aktinomikozunun differensial diaqnostikası QBV-nin şişləri, vərəmi, sifilisi, exinokokkozu, tireoiditlərlə aparılır.

QBV-nin aspergillozu istənilən yaşda inkişaf edə bilər. Hematoqen disseminasiya nəticəsində, çox vaxt prosesin ağ ciyərlərdə lokallaşması zamanı, QBV prosesə cəlb olunur. Disseminirləmiş aspergilloz zamanı QBV digər orqanlarla eyni vaxtda zədələnir. Adətən baş beyinin, böyrəklərin, dalağın, miokardın və QBV-nin müştərək zədələnməsi ilə aspergilloz abscesslərin əmələ gəlməsini qeyd edirlər. AİT olan xəstələrdə bəzən aspergilloz tireoiditləri inkişaf edir. QBV-nin aspergillozu üçün yalnız lokal abscesslər deyil, həmçinin qan sızması, diffuz nekrotik dəyişikliklər də xarakterikdir. QBV-nin böyüməsi, o nahiyədə ağrıların, disfagiyanın olması qeyd edilir. Vəzinin funksiyası həm zəifləmiş, həm də yüksəlmiş ola bilər. Düzgün diaqnoz qoyulması üçün zədələnmə ocağında aspergillərin aşkar olunması, qanın müsbət seroloji reaksiyaları, allergik sınaqlar etibarlıdır. Biopstatın histoloji tədqiqatı mühüm əhəmiyyət daşıyır.

Differensial diaqnoz digər göbələk zədələnmələri, vərəm, parazitər xəstəliklər, QBV-nin xərcəngi və sifilisi ilə aparılır.

QBV-nin amiloidozu çox vaxt yayılmış amiloidozun təzahürü olur. Onun əsasında sağlam orqanizmdə daima hasil olunan amiloidin sintezinin və rezorbsiyasının tarazlığına olan fermentativ nəzarətin pozulması durur. QBV amiloidozun irsi formalarında da zədələnmə bilər. QBV-nin amiloidozu bir sıra xəstəliklərdə aşkar olunur ki, onlara disproteinoz, immunogenezin “pozğunluğu”, retikuloendotelial sistemin zülal-sintetik funksiyasının pozulması xasdır.

İlkin klinik təzahürlər ixtiyarı yaşda baş verə bilər, lakin onlar həmişə xəstəliyin anatomik əlamətlərindən geri qalırlar. Onların inkişaf müddəti orta hesabla 1 ilə qədər olur. Amiloidozun ilkin təzahürləri müxtəlifdir və çox vaxt bu və ya digər orqanın ya da sistemin zədələnmə dərəcəsiindən asılı olur. Klinik təzahürlər monosimptomlu da ola bilər, bir neçə əlamətin aşkar edilməsi ilə də ola bilər ki, bu zaman onlara tədricən yeni, daha ifadə olunmuşları əlavə olunaraq klinik şəkli daha rəngarəng edəcəkdir. QBV-də şişəbənzər qabarıq səthli törəmə

aşkar olunur və o, tez bir zamanda böyük ölçülərə çatır. Amiloidoz zamanı onun orta çəkisi 150-200 qr. təşkil edir. Amiloid kütlələrin yığılmasının xarakteri və ifadə olunmasından asılı olaraq QBV-nin diffuz böyüməsi baş verə bilər ya da onda düyünlü uru xatırladan törəmə formalaşır. Vəzinin böyük ölçüləri zamanı nəfəs borusunun, qida borusunun, iri damarların sıxılması və yerdəyişməsi inkişaf edə bilər ki, bu da tənqəfəslik, disfagiya, səsin batıqlığı ilə təzahür edir. Adətən QBV ətraf toxumalara birləşmir, udqunma zamanı hərəkətlidir, yumşaq elastiki konsistensiyaya malikdir. Onun funksional vəziyyəti çox vaxt pozulmur.

Amiloid urun diaqnostikası çətin olaraq qalır. Diaqnostika üçün konqortla sınaq (Benqold sınağı), punksiyalı biopsiya, vəzinin bioptatının histoloji və histokimyəvi tədqiqatları, ^{99m}Tc-pirofosfatla sintiqrafiya, proteinuriyanın olması daha informativ üsullardır. Bioptatların amiloidə lüminessent və polyarizasiya mikroskopiyası ilə tədqiqatı zamanı müxtəlif rəngləmə üsullarından istifadə olunmalıdır. Paraproteinlərin qan zərdabında və sidikdə konsentrasiyasının müəyyən edilməsinə xüsusi əhəmiyyət verilir.

Vəzin tez böyüməsi ilə müşayiət edilən yayılmış amiloidoz zamanı amiloid ur QBV-nin xərçəngindən diferensasiya olunmalıdır. QBV-nin ölçülərinin böyük olması, metastazların və ətraf toxumalara böyüməsinin olmaması amiloid uru təsdiq edir. Amiloid ur vərəmdən, sifilisdən, limfoqranulematozdan, düyünlü və diffuz urdan diferensasiya olunmalıdır.

QBV-nin amiloidozu QBV-nin medulyar karsinoması, stromanın amiloidozu ilə eyniləşdirilməməlidir. QBV-nin medulyar xərçənginin meyarlarından biri şiş hüceyrələrindən əmələ gələn amiloidin olmasıdır. QBV-nin medulyar karsinoması QBV-nin C-hüceyrələrindən əmələ gəlir, ondakı amiloid yığılmaları isə kalsitonin və onun sələflərinin artıq sekresiyasının nəticəsidir.

QBV-nin sifilisi həm anadangəlmə, həm də qazanılmış sifilis zamanı mümkündür. Daxili sekresiya vəzilərinin arasında sifilitik proseslə daha tez- tez qalxanabənzər vəzi zədələnilir, kişilərdə, həm də qadınlarda bərabər rast gəlinir. QBV-nin böyüməsi qazanılmış sifilisin artıq erkən dövrlərində baş verə bilər və dalağın və limfa düyünlərinin böyüməsi ilə eyni vaxta rast gəlinir. Əgər qazanılmış sifilis zamanı erkən dövrlərdə yalnız QBV-nin böyüməsi baş verirsə, ondan sonrakı dövrlərdə onun yenidən interstisial dəyişməsi baş verir.

QBV-nin sifilisi kəskin ya da xroniki tireoiditin kliniki şəklində keçir. Kəskin sifilitik tireoidit xəstəliyin erkən mərhələlərində baş verir və vəzinin diffuz böyüməsi, taxikardiya, subfebril hərarət ilə xarakterizə olunaraq, vəzinin funksiyasının pozulması (tireotoksikoz ya da hipotireoz) ilə xroniki ola bilər. Üçüncülü sifilis zamanı qumma inkişaf edir. Vəzinin ölçüləri böyüyür, bərkimiş, ağrılı, ətraf toxumalara yapışmış olur, bəzən nəfəs borusunun mexaniki sıxılması qeyd olunur. Qummoz düyünlərdə çapıqların inkişaf etməsi vəzinin deformasiyasına səbəb olur. Qummoz düyünlərin dağılması zamanı qırtlağın ya da qida borusunun perforasiyası baş verə bilər.

Diaqnostika seroloji reaksiyalara əsaslanır: Vasserman reaksiyası, BOASA-ın kəmiyyət üsulu, Konun çöküntü reaksiyası və sitoxol, solğun trepanemlərin immobilizasiyası reaksiyası, immunoflüoressensiya, immun yapışma reaksiyası.

Diferensial diaqnoz vərəmlə, aktinomikozla, limfoqranulomatozla, QBV-nin şişləri və həmçinin düyünlü və diffuz urla aparılır.

QBV-nin limfoqranulomatozu. QBV-nin bütün bədxassəli yeni-törəmələri arasında QBV-nin limfoqranulomatozla təcrid olunmuş zədələnməsi 2-8% təşkil edir. QBV birincili zədələnə bilər, lakin çox vaxt o prosesə ikincili qoşulur. QBV-nin limfoqranulomatozu onun digər xəstəliklərinin (düyünlü ur, AİT) fonunda baş verə bilər. Kliniki şəkli son dərəcədə dəyişkənliyi ilə xarakterizə olunur. Vəzinin hər iki payı ya da paylardan biri diffuz şəkildə böyüyə bilər. Lakin çox vaxt

bərk konsistensiyalı, ağrısız düyünlər palpasiya olunur. QBV udqunma zamanı hərəkətlidir ya da nəfəs borusuna yapışmışdır, ağrısızdır ya da mülayim ağrılıdır. Nəfəs almada çətinlik, disfagiya qeyd edilə bilər. QBV-nin funksiyası zəifləmiş ya da yüksəlmişdir. Daha çox limfa düyünlərinin böyüməsinə rast gəlinir ki, o da xəstələrə xüsusi narahatçılıq göstərmir. Çöpnüvəli neytrofillərə qədər sola doğru yerdəyişmiş neytrofiloz aşkar edilir, EÇS adətən yüksəkdir.

QBV-nin limfoqranulomatozunun diaqnostikası yalnız bu xəstəlik üçün xarakterik olan daimi klinik təzahürlərin (qızdırma, dəri qaşınması, böyümüş limfa düyünləri) çox vaxt olmaması səbəbindən çətinləşir. Əsas diaqnostik üsullar kimi sitoloji və histoloji üsullardan istifadə olunur. Yeganə spesifik meyar Berezovski-Şternberq hüceyrələridir, lakin histoloji diaqnoz da bəzən əhəmiyyətli çətinliklər törədir.

Diferensial diaqnoz limfomalarla, düyünlü urla, QBV-nin xərçəngi və metastatik şişləri ilə, kəskin və xroniki tireoiditlərlə aparılmalıdır. QBV-nin limfoqranulomatozu və boynun limfa düyünlərinin limfoqranulomatozu arasında diferensiasiya aparmaq daha çətindir. Belə ki, eyni zamanda həm QBV-nin həm də boynun limfa düyünlərinin zədələnməsi baş verə bilər.

Sarkoidoz – sistemli limfoqranulomatoz xəstəlikdir. Bu zaman orqanizmin bütün orqan və sistemləri zədələne bilərlər. Daha çox divararası limfatik düyünlərdə, boyun və qoltuqaltı düyünlərdə, ağ ciyərlərdə lokallaşır. QBV-nin sarkoidozla təcrid olunmuş zədələnməsinə az hallarda rast gəlinir. Çox vaxt o, prosesə ikincili qoşulur. Sarkoidozun diffuz toksiki urla, düyünlü urla, AİT-lə müştərəkliyi mümkündür.

Sarkoidozun xarakterik morfoloji vahidi sarkoid qranulomadır. Lakin onların QBV-də rastgəlmə tezliyi olduqca kiçikdir.

Daha çox hallarda sarkoidoz ümumi simptomların və bu və ya digər üzvlərin zədələnməsi ilə şərtlənən simptomların ardıcıl inkişafı ilə tədricən inkişaf edir. Sarkoidoz zamanı QBV-nin funksiyası normal, zəifləmiş, yüksəlmiş ola bilər.

Sarkoidozun diaqnostikasının əsas üsulu patomorfoloji üsuldur. Biopstatın mikroskopik tədqiqatı zamanı qranulomatoz proses aşkar olunduqda, diferensial diaqnostika digər təbiətə malik xəstəliklərlə (vərəm, mikobakterioz, psevdovərəm, bruselyoz, tulyaremiya, sifilis, göbələk, parazitər xəstəliklər və digərləri) aparılmalıdır. Sarkoidozun diaqnostikası üçün istifadə edilən Kveymin müsbət testinin (sarkoidoz toxumanın homogenatına dəridaxili inyeksiya) nəticələri haqqında məlumatlar vardır. İmmunoloji tədqiqatlar diaqnostik imkanları əhəmiyyətli dərəcədə yüksəldirlər (T-hüceyrələr sisteminin yatırılması, B-hüceyrələrin sayının artırılması, IgG və IgM səviyyəsinin yüksəldilməsi, Kveym antigeninə qarşı dəri reaksiyalarının inkişafı). QBV-nin sarkoidozunun vərəmlə, limfoqranulomatozla, düyünlü urla, QBV-nin xərçəngi ilə, AİT-lə, onun göbələk və parazitər xəstəlikləri ilə differensial diaqnostikası aparılmalıdır.

Epidemioloji baxımdan sarkoidoz tamamilə təhlükəsizdir. Təcrübələr göstərir ki, qlükokortikoidlər qısamüddətli effekt verir və uzunmüddətli proqnoza təsir etmirlər. Bundan başqa, bir çox hallarda ağırlaşmalara və residivlərə gətirirlər.

Xəstəliklərin beynəlxalq təsnifatının 10-cu yenidən işlənmiş variantında (XBT-10) sarkoidoz xəstəliklərin “Qan, qanyaradıcı orqanların xəstəlikləri və immun mexanizmin prosesə cəlb olunması ilə gedən ayrı-ayrı pozğunluqlar” sinfinə aid edilmişdir. Onda aşkar olunan DNT yaddır və spesifik qranulemlərin yaranmasına süni təsir edən faktordur.

Aberrant və ektopik ur. Onların əmələ gəlməsi QBV-nin embrional inkişafının xüsusiyyətləri ilə bağlıdır. Ektopik urun 2 növünü fərqləndirirlər: 1) ektopik QBV-dən inkişaf edən 2) boyunda QBV olduqda aberrant tireoid toxumadan inkişaf edən.

Əlavə tireoid toxuma adətən kliniki olaraq heç nə ilə özünü biruzə vermir və ona görə də tanınmır. Onların ura çevrilməsindən aberrant ur inkişaf edir. Əsas vəzinin vəziyyətindən asılı olmayaraq ektopik tireoid

toxumada bədxassəli və xoşxassəli şişlər inkişar edə bilərlər. Lakin aberrant ur haqqında sual indi də mübahisəli qalır. Klinisistlərin və morfoloqların bir çoxu belə sayır ki, aberrant ur həqiqətdə QBV-nin okult xərçənginin metastazıdır.

Ektopik tireoid toxumanın nadir lokallaşmalarına qırtlaq qapağı, nəfəs yolu, qırtlaq, qida borusu, ön və arxa birləşmələr, ürək, periton arxası boşluq, öd kisəsi, ümumi öd axarı, mədə, qarın boşluğu, uşaqlıq yolu, qasıq nahiyəsi, yumurtalığı göstərmək olar.

Dil kökünün uru dil kökünə ektopiya olunmuş tireoid toxumadan inkişaf edir. Çox vaxt QBV adəti yerində olmur. Belə hallarda dil kökünün ektopik urundan danışılır. QBV adəti yerində olduğu zaman, dil kökünün uru nadir hallarda inkişaf edir. Belə ur dil kökünün aberrant uru adlanır.

Xəstəliyə ixtiyarı yaşda rast gəlmək olar. Lakin, daha tez-tez 20-35 yaşlı qadınlarda aşkar olunur. Qadınlarda çox vaxt hamiləlik və laktasiya dövründə tireoid hormonlara olan tələbatın artması səbəbindən onun stimullaşdırılmasının yüksəlməsi nəticəsində diaqnozlaşdırılır. Uşaqlarda və yeniyetmələrdə dil kökünün uru çox vaxt cinsi yetişmə və həmçinin ilk menstruasiyaların baş verdiyi dövrə rast gəlinir. Çünki bu zaman QBV hormonlarına olan tələbat artır. Dil kökünün urunun kliniki təzahürləri tireoid statusun pozulması (hipotireoz ya da tireotoksikoz) və yerli simptomlarla (udqunma zamanı çətinlik, tənqəfəslik, nitqin pozulması, boğazda yad cismin olması hissi) müəyyən olunur. Lakin o, uzun müddət heç bir pozulmaya səbəb olmaya da bilər. Onun ölçüləri 1-dən 8 sm.-ə qədər dəyişə bilər. O, hamar səthli, bərk şişəbənzər və yeridilmiş, burulmuş qan damarları olan törəmədir. Bəzən onun ilkin təzahürü kimi nəzərə çarpmayan ya da profuz qanaxma olur. O, infeksiya ya da qida qəbulu zamanı travmatik zədələnmə nəticəsində tireoid toxuma damarlarının arrosiyası nəticəsində baş verir. Çox vaxt müxtəlif dərəcədə ifadə olunmuş hipotireoz qeydə alınır.

Anadangəlmə hipotireoz zamanı dil kökünün urunun müəyyən olunması böyük praktiki əhəmiyyət daşıyır. Tireoid hormonların vaxtında təyin olunması uşaqlarda fiziki və əqli inkişafın normal getməsinə təmin edir. Diaqnostikasında həlledici rol radioaktiv yoddan istifadə olunmaqla skanerləmə daşıyır. O, nəinki dil kökünün urunun aşkar olunmasını, onun bu nahiyədəki digər törəmələrdən diferensasiya edilməsini, həmçinin də QBV-nin adəti yerdə yerləşməsinin, urun ölçülərinin və onun funksional aktivliyinin müəyyən edilməsini təmin edir. Dil kökündəki törəmədən biopsiya götürülməsi təhlükəsiz deyildir. Çünki o, qanaxma ya da infeksiyalama ilə ağırlaşma bilər. Maliqnezasiya olduqca nadir hallarda qeyd olunur.

Histoloji tədqiqatla həmcins tireoid epitelli tireoid toxuma və onda tez-tez inkişaf edən destruktiv proseslər (travmatizm və qan dövranının çatışmazlığı səbəbindən) müəyyənləşdirilir. Dil kökünün urunun diferensial diaqnostikası bu nahiyədəki xoş və bədxassəli şişlər (adenoma, fibroma, epiteloma, limfosarkoma, karsinoma, sarkoma) ayrılmalıdır.

Döş sümüyü arxası və döş qəfəsi daxili ur. QBV xəstəlikləri səbəbindən əməliyyat olunanlar arasında döş sümüyü arxası ur orta hesabla 3-6% təşkil edir. Onun yanında palpator olaraq yalnız onun yuxarı qütbünü öskürmə ya da dartılma zamanı aşkar etmək olar. Döş qəfəsi daxili ur palpator olaraq müəyyənləşdirilmir və bir qayda olaraq, ektopiya olunmuş QBV-dən inkişaf edir.

Həm döş qəfəsi daxili ur, həm də döş sümüyü arxası ur eutireoid, toksiki, bədxassəli ola bilər. Urun bu cür lokallaşması zamanı QBV-nin xərçənginə onun normal yerləşməsindən daha çox rast gəlinir. Döş qəfəsi daxili ur çox vaxt ön və daha az hallarda arxa divararasında inkişaf edir və burada o, adətən, nəfəs borusu və qida borusundan sağ tərəfdə lokallaşır ki, bu da diferensial-diaqnostik əlamət sayılır. Kliniki təzahürləri urun ölçülərindən və onun ətraf üzvlərə nəzərən yerləşməsindən asılıdır. Kompresiya ya da divararası orqanların yerdəyişməsi

olmadığı zaman o, uzun illər ərzində özünü heç nə ilə biruzə vermir. Nəfəs borusunun, iri bronxların və qida borusunun sıxılması və yerdəyişməsi təngnəfəslik, tənəffüs pozulmaları, disfagiya ilə təzahür edir. Tənəffüs pozulmaları müəyyənləşdirici xarakter daşıyır və bəzən də boğulma xarakteri alaraq, bronxial astmaya bənzədirlər. Təngnəfəslik fiziki yüklənmə və bədənin vəziyyəti dəyişdirildikdə güclənir. Təngnəfəsliyin üfüqi vəziyyətdə və irəli əyildikdə güclənməsi döş sümüyü arxası urun daha xarakterik əlamətləridir.

Döş sümüyü arxası urun diaqnostikası çətinlik törətmir. Çətinliklər döş qəfəsi daxili urun diaqnostikasında baş verir (çox vaxt o, təsadüfən döş qəfəsinin rentgenoloji müayinəsi zamanı aşkar olunur). Ön divararasında öskürək və udma zamanı yerini dəyişən, aydın konturlu qaraltının olması döş sümüyü arxası urun patoqnomonik əlaməti sayılır. Tez-tez kalsifikasiya müşahidə olunur. Radionuklid sintiqrafiya mühüm diaqnostik əhəmiyyət daşıyır. Radiofarmpreparatın yığılması döş sümüyü arxası və ya döş qəfəsi daxili uru təsdiq edir. Diaqnostikada həmçinin çoxoxlu rentgenoqrafiyadan, tomoqrafiyadan, qida borusunun kontrast tədqiqatından, RKT-dən istifadə olunur.

Seçim RKT-də dayanır. Çünki bu üsul lokalizasiyanı, həcmi, yayılmanı, ətraf toxumalar və orqanlarla qarşılıqlı münasibəti dəqiqləşdirməyə imkan verir. Urun döş sümüyü arxası-mediastinal və retrotraxéal lokallaşması zamanı, xüsusilə də bədxassəli böyüməyə şübhə olduqda MRT mühüm əhəmiyyət daşıyır.

Boyunun orta kistaları qalxanabənzər-dil axarının tam olmayan obliterasiyası zamanı əmələ gəlirlər və boyunun orta xətti boyunca dilin kor dəliyindən döş sümüyünün boyunduruq kəsiyinə qədər istənilən səviyyədə yerləşə bilər. Lakin çox vaxt dilaltı sümüklə QBV-nin boyunu arasında yerləşir. Onlara qadınlarda və kişilərdə eyni tezliklə rast gəlinir. Kistalar, adətən, dairəvi formada 2-dən 10-15 sm diametrində, hamar səthli, sıx elastiki konsistensiyalı, palpasiya zamanı ağrısız olurlar. Udma zamanı dilaltı sümüyün hərəkəti ilə birgə yerini dəyişir;

kistanın aşağı və önə uzanması zamanı çox vaxt dilaltı sümüyə gedən qaytanabənzər toxuma aşkar olunur. Divararası kistalar yenidən tam dəyişə bilirlər, daha çox hallarda papilyar, az hallarda isə follikulyar xərçəng aşkar olunur.

Yumurtalıq uru, və ya ovarial ur kimi QBV toxumasını özündə saxlayan yumurtalıq teratomunu adlandırırlar. Bütün yumurtalıq teratomları arasında onun rastgəlmə tezliyi 2,7-3% təşkil edir. İxtiyarı yaşda inkişaf edə bilər, lakin 40 yaşdan yuxarı qadınlarda tez-tez aşkar olunur. Yumurtalıqda aşkar olunan tireoid toxuma QBV toximası ilə eynidir. Kliniki təzahürlərə gəlincə, daha çox yumurtalıq kistalarına xas olan simptomlar qeyd olunur: qarının aşağı hissəsində ağrılar, sidiyə getmənin çətinləşməsi, menstrual siklin pozulması, yumurtalıqın burulmasında “kəskin qarın” simptomu ola bilər. Yumurtalıq uru zamanı 5-15% hallarda tireotoksikozun simptomları qeyd olunur, assit və hidrotoraks (Meigs-sindrom) mümkündür. Bir qayda olaraq, ovarial ur xoşxassəlidir və yalnız 5% hallarda bədxassəli olur. Müşahidələrin 5-6%-də maliqnezasiya olmuş ovarial ur bağırsağın mezenteriumuna, piyliyə, ağ ciyərlərə, sümüklərə, kontralateral yumurtalıqda metastazlaşa bilər. Morfoloji olaraq follikulyar ya da papilyar quruluşlu ola bilər. Ovarial urun tireoid mənşəli olmasını onda kalsium oksalat, tireoglobulin, triyodtironin, tiroksin kristallarının və QBV-nin tireoid şişləri zamanı müşahidə olunan xarakterik ultrastruktur dəyişikliklərin olması sübut edir. Maliqnezasiya olmuş ovarial ur ovarial karsinoid və seroz sistadenoma ilə diferensasiya olunmalıdır. Diaqnozu urun kistoz tərkibinin tədqiqatı, hormonal tədqiqatlar, ¹³¹I və ya yodun digər preparatları ilə skanlaması zamanı alınan məlumat əsasında qoyurlar. Dopplerografiya tədqiqat uyğun təcrübə yığılmasına görə qiymətləndirilə bilər. Lakin o, çox vaxt yalnız əməliyyatdan və əməliyyatdan sonrakı histoloji tədqiqatdan sonra diaqnozlaşdırılır.

QBV-nin teratomu əsasən doğulma zamanı (çox vaxt ölü döldə) ya da bir yaşa qədər uşaqlarda aşkar olunur. O, uşaq yaşında aşkar

olunan bütün şişlərin 0,35-3,4 %-ni təşkil edir. Yuxarı yaşlı uşaqlarda və böyüklərdə QBV-nin teratomu istisna hallarda aşkar olunur.

Teratoma hamar və nazik divarlı birkameralı törəmədir ki, orada çox vaxt dölün baş sonluğuna uyğun olan (piy, saç, dişlər, qığırdaq) rudimentar elementlərin yetişmiş, fərqli toxumalarına rast gəlinir. O, ağrısızdır, aydın konturlara malikdir və udma zamanı yerini dəyişir. Yumşaq sahələrlə bərabər onda bərk hissələr də (onların bərkliyi sümük bərkliyi qədər ola bilər) aşkar olunur. Kliniki təzahürləri teratomun ölçülərindən asılıdır, nəfəsalma və udmada pozulmalar ola bilər. Çox vaxt düyünlü ur kimi diaqnoz qoyulur. Uşaqlarda boyunun və QBV-nin teratoması çox vaxt xoşxassəlidir ki, bu da böyüklər üçün xarakterik deyildir. QBV-nin teratomasının bədxassəliyə çevrilməsi ehtimalı yüksəkdir. QBV-nin teratomasının bədxassəli olmasından metastazlar və kaxeksiyanın aşkar edilməsinə əsasən şübhələnmək olar. Lakin son diaqnoz yalnız əməliyyatdan sonra histoloji tədqiqatın məlumatına əsasən qoyula bilər. QBV-nin diaqnostikasında rentgenoloji müayinə müəyyən əhəmiyyət daşıyır. Məhz bu zaman onun tipik əlamətlərindən biri olan kalsifikatlar aşkar olunur. Diaqnostiki məqsədlər üçün həmçinin USM və RKT-dən də istifadə olunur.

Xemodektomalar müxtəlif lokalizasiyalı xemoreseptor toxumadan inkişaf edirlər. QBV-də onun inkişafının mənbəyi damarların divarlarının xarici qatlarının xemoreseptor elementləridir. Öz quruluşuna görə onlar xemoreseptor qlomusun quruluşunu təkrarlayırlar. QBV-nin xemodektoması çox vaxt qadınlarda müşahidə olunur, 20-25 yaşlı şəxslərdə diaqnozlaşdırılır, lakin yaşlı və qocalarda da ona rast gəlinir. Onlar vəzinin həm sağ, həm də sol payını eyni tezliklə zədələyirlər. Xemodektomaların forması adətən dairəvidir və onlar düyünlü ur kimi müəyyən edilirlər. Onlar bərk elastiki ya da yumşaq konsistensiyalı, palpasiya zamanı ağrısızdırlar. Ölçüləri (diametri) 1-8 sm təşkil edir. Şiş üzərindəki dəri dəyişməz olur. QBV-nin xemodektomasının mövcud olma müddətinin, onun quruluşunun histoloji varianlarının, kliniki

simptomları və lokalizasiyanın müqayisəsi zamanı hər hansı əhəmiyyətli xüsusiyyətlər aşkar edilməmişdir. Bununla belə, bəzi xüsusiyyətlər – nevroloji sindromun (Horner sindromu) olmaması ya da arterial təzyiqin yüksəlməsi (yarem oyması ya da karotid düyünün xemodektoması üçün xarakterikdir) qeyd olunur. QBV-nin xemodektoması uzun illər ərzində az böyüyürlər. Kliniki təzahürləri çox vaxt onun ölçülərindən asılı olur. Bir qayda olaraq, yeganə şikayət boyunda şişəbənzər törəmənin olmasıdır. Nadir hallarda qeyd olunan ürək döyünməsi, təngnəfəslik, əsəbilik toksiki ur haqqında səhf qənaətə gəlməyə əsas verə bilər (xemodektomalar zamanı QBV-nin funksional vəziyyəti adətən pozulmur). QBV-nin bədxassəli xemodektomaları müşahidələrin ümumi sayının 12-20 %-ni təşkil edir. Onlar çox vaxt boynun regionar limfa düyünlərinə, qaraciyərə, ağciyərlərə, dalağa metastazlaşır. QBV-nin xemodektoması adətən düyünlü ur kimi diaqnozlaşdırılır. Differensial diaqnostika məqsədilə angioqrafik müayinə, reensefalografiya, a.carotis-də təzyiqin ölçülməsi aparılır. Daha dəqiq differensial diaqnoz sonradan sitoloji tədqiqatın aparıldığı punksiyon biopsiya məlumatlarını aldıqdan sonra mümkündür. Xemodektomaları düyünlü urdan, QBV-nin metastatik və digər şişlərindən fərqləndirmək lazımdır. Quruluşun orqan formalı, damarların sinusoid tipli olması, hüceyrələrin müxtəlifliyi xemodektomanın xarakterik histoloji əlamətləridir.

QBV-nin ikincili metastatik şişləri. Bədxassəli şişlərin QBV-yə metastazlaşmasının rastgəlmə tezliyi 2-17% təşkil edir. Onların rast gəlinməsinin az olması QBV-nin qanla yüksək təchiz olunması, yod və tireoid hormonların onkotik təsiri və vəzi toxumasında oksigenin səviyyəsinin yüksək olması ilə izah olunur. Bütün bunlar şiş hüceyrələrinin yığılmasına mane olur. QBV-də ixtiyari lokalozasiyalı və müxtəlif histostrukturlu bədxassəli şişlər metastazlaşır. Daha tez-tez bronxların, süd vəzisinin, dərinin, böyrəklərin, qida borusunun, mədənin xərçənginin metastazı aşkar olunur.

Müayinələrin bir çoxunda metastatik şişlər düyünlü ur ya da QBV-nin birincili şişi kimi diaqnozlaşdırılır. Onları yalnız sitoloji ya da histoloji tədqiqatda verifikasiya etmək mümkündür. Onlar həm dəyişmiş, həm də dəyişməmiş tireoid toxumada inkişaf edə bilirlər.

QBV-nin metastatik şişləri zamanı yaşdan və cinsdən asılılıq xüsusiyyətləri qeydə alınmamışdır. Kişilərdə və qadınlarda metastazlaşma tezliyi təqribən eynidir. Metastatik düyün çox vaxt tək, dairəvi formalı, elastik konsistensiyalı, inkapsulyasiya olunmuş və diametri, adətən, 2-3 sm-dən böyük olmayan şəkildə olur. Makroskopik olaraq, QBV-də metastazlar bir halda böyük olmayan səpələnmiş çoxsaylı düyünlərdir, digər hallarda isə daha böyük düyünlər əmələ gətirən, ölçüləri 10-15 sm-ə çatan, düyünlərin konqlomeratıdır. Bütün vəzi metastazla örtülə bilər. Bəzən çoxsaylı xırda metastazlar zamanı QBV böyümür, ağımtıl və kəsikdə xırda dənəvər olur. Ətraf toximaların metastatik şişlə böyüməsi; bir sıra müşahidələrdə - hipotireoz müşahidə olunur.

Böyrəklərin aǧhüceyrəli xərçənginin QBV-yə metastazı böyük maraq doğurur. Bir çox hallarda xəstələrin yaşı 50-dən çox olur. QBV-dəki metastatik düyün adətən tək, dairəvi formalı, elastik konsistensiyalı, inkapsulyasiya olunmuş və diametri 2-3 sm-dən böyük olmayan şəkildə olur. Kəsikdə şiş düyünü olduqca xarakterik şəkildə olur: sarı narıncı rəngli, dilimli quruluşlu, xırda təcrid olunmuş kistaları olur. Mikroskopik tədqiqat zamanı birincili aǧhüceyrəli xərçəng ya da QBV-nin adenoması ilə deferensiasiyada çətinliklər baş verir. Bu məqsədlə tireoqlobulinin immunohistokimyəvi müəyyənləşdirilməsindən istifadə olunur. Çünki o, tireoid mənşəli aǧhüceyrəli şişin histoloji markeri sayılır. Differensial diaqnostika məqsədilə nazikiynəli biopsiyadan istifadə edirlər.

Çoxsaylı endokrin neoplaziya (ÇEN). ÇEN-I, ÇEN-IIa, ÇEN-IIb, qeyri-tipik variantları fərqləndirirlər. Onlar ailəvi xəstəliklərə aid edilirlər və autosom-dominant tip üzrə yüksək penetrantlıq və irsilik tipli variabelli ekpressivliklə ötürürlər. Buna görə də ÇEN sindromu

üzrə ağırlaşmış anamnezli ailə üzvlərinin skrining müayinəsinə mühüm əhəmiyyət verilir.

ÇEN sindromunun əsas tipləri şəkil. 11.2-də təqdim olunmuşdur.

ÇEN-I (Vermer sindromu) eyni zamanda qalxanabənzərətərafı vəzilərin düyünlü hiperplaziyasının (daha çox əsas hüceyrələrin cəlb olunması ilə), mədəaltı vəzin xoşxassəli ya da bədxassəli şişlərinin, hipofizin ön payının xoşxassəli şişlərinin olması ilə xarakterizə olunur. QBV şişlərinin olmasına 10-25 % müşahidələrdə rast gəlinir.

Praktiki olaraq bütün xəstələrdə qalxanabənzərətərafı vəzilərin hiperparatireoz təzahürlü dəyişikliyi müşahidə olunur. Onun kliniki təzahürləri ÇEN çərçivəsində inkişaf etməmiş hiperparatireoz zamanı olduğu kimidir.

Rastgəlmə tezliyinə görə mədəaltı vəzin şişləri ikincidir. Onların sırasında 20-30 %-ə qədəri hormonal-aktiv şişlərdir.

Çox vaxt Zollinger-Ellison (gastrinomalarda) sindromundan bəhs olunur. Hipofizin hiperplastik dəyişiklikləri və ya adenomaları akromeqaliya, İsenko-Kuşinq sindromu əlamətləri ilə təzahür olunurlar.

Vermer sindromu zamanı skrining müayinə aşağıdakı kimidir. Hiperparatireoz simptomları aşkar olunduqda xəstələr və onların qohumları Zollinger-Ellison sindromunu və ya insulinomanı aşkar etmək, hiperkalsiemiyanı müəyyənləşdirmək məqsədilə xüsusi müayinəyə cəlb olunmalıdırlar.

Xəstələr və onların qohumlarında Zollinger-Ellison sindromunun və ya insulinomanın kliniki simptomları aşkar olunduqda, onlar hiperparatireozun təsdiqlənməsi məqsədilə xüsusi müayinə keçməlidirlər. Akromeqaliyanın kliniki şəkli olan xəstələrdə STH-RH (somatrop hormonun relizinq hormonla) sınağı mənfidir: daxil edilən STH-RH və ya onun analoqu qanda STH səviyyəsinə təsir etmir. Bu da STH-RH ektopik törəməsinin diferensiasiyasına imkan verən etibarlı diferensial-diaqnostik meyar sayılır.

ÇEN-I zamanı xəstənin birinci və ikinci qohumluq əlaqəsində olan bütün qohumları 2 ildə 1 dəfə ailəvi skriningə cəlb olunmalıdırlar.

ÇEN-I	ÇEN-IIa	ÇEN-IIb
1. Qalxanabənzərətərafı vəzilərin şişi və ya düyün hiperplaziyası (90-95%) 2. Mədəaltı vəzinin ada hüceyrələrinin şişi (insulinoma, qlükoqonoma, qastrinoma, vipoma, funksional aktiv olmayan şişlər) (70-80%) 3. Hipofizin şişi (prolaktinoma, somatostatinoma, kortikotropinoma, hormonal aktiv olmayan şişlər) (50-60%) 4. QBV-nin şişi (10-25%)	1. QBV-nin medulyar xərçəngi (100%) 2. Feoxromositoma (100%) 3. Qalxanabənzərətərafı vəzilərin hiperplaziyası ya da adenomatozu (20-30%)	1. QBV-nin medulyar xərçəngi (100%) 2. Feoxromositoma (100%) 3. Əzələ-skelet anomaliyaları (bədənin “marfanoid” quruluşu), selikli qişaların nevrinomaları, neyrobromatoz (100%), bağırsaq funksiyasının pozulması (70%)

ÇEN-II sindromlarının etioloji faktoru RET protoonkogenin irsi keçən mutasiyalarıdır. ÇEN-II sindromlarla assosiasiya olan mutasiyalar normal RET protoonkogeni dominant transformasiyalayıcı onkogenə “çevirir” ki, onun məhsulları konstitutiv tirazinkinaz aktivliyə və yüksək fosforlaşma imkanına malikdir.

ÇEN-IIa (Sippl sindromu) QBV-nin medulyar xərçənginin onun stromasının amiloidozu və böyrəküstü vəzinin feoxromositoması ilə, bir sıra müşahidələrdə isə qalxanabənzərətərafı vəzilərin hiperplaziyası

və ya adenomatozu və uyğun kliniki şəkli ilə müştərək olması cəhətdən xarakterizə olunur.

Medulyar xərçəng QBV-nin bütün bədxassəli törəmələrinin 3-13 %-ni təşkil edir. O, QBV-nin C-hüceyrələrindən inkişaf edir ki, onlar da kalsitonin, müxtəlif polipeptidlər və bioloji aktiv maddələr (AKTH, somastatin, prostoqlandinlər, serotonin və s.) sintez edir və uyğun kliniki təzahürləri şərtləndirirlər. QBV-nin medulyar xərçənginin sporadik və ailəvi formalarını fərqləndirirlər.

QBV-nin medulyar xərçənginin sporadik forması 75%, ailəvi forması isə 25% təşkil edir. Onun C-hüceyrələrin hiperplaziyası fonunda inkişaf etməsi ÇEN sindromu zamanı medulyar xərçəngi sporadik formadan fərqləndirir. ÇEN sindromu zamanı vəzin medulyar xərçəngi xüsusi aqressivliyi ilə fərqlənir, metastazların böyük hissəsi boynun limfatik düyünlərinə və divararasına, ağciyərlərə, qaraciyərə, sümüklərə düşür. Şişin yerli invaziv-infiltrasiya olunmuş, nəfəs borusu və qırtlağa keçməsi ilə böyüməsi də baş verə bilər.

Sippl sindromu zamanı feoxromositoma 70% hallarda çoxmərkəzlidir, 95 % hallarda ikitərəflidir, əks tərəfdəki böyrəküstü vəzin birtərəfli şişləri zamanı isə sporadikdən fərqli olaraq beyin qatının hiperplaziyası aşkar olunur. Bu sindrom zamanı feoxromositoma əksərən adrenalin (sporadik zamanı isə noradrenalin) sekresiya edir. ÇEN olan xəstələrdə adrenalinin sidiklə ekskresiyasının üstünlük təşkil etməsi feoxromositoma və onun sələfi olan beyin qatının hiperplaziyasının olmasından skrining müayinə kimi istifadə oluna bilər.

Sippl sindromu zamanı feoxromositoma çox vaxt simptomuz keçir. Mühafizəkar biokimyəvi göstəricilər adətən normaldır. Diaqnostika məqsədilə katexolaminlərin qanda və sidikdə səviyyəsinin və adrenalin/noradrenalin nisbətinin müəyyən olunmasından, lakin bir qayda olaraq klonidin, histamin və pentalamin ilə provokasiyaedici testlərsiz istifadədən ibarətdir. Diaqnostika oksisuprarenografiyanın, angiografi-

yanın, RKT, USM və ¹³¹I-metilyodbenzilquanidininin istifadəsi ilə skanlamanın məlumatlarına əsaslanır.

Sippl sindromu zamanı hiperparatireoz da çox vaxt simptomuz keçir və heç bir müşahidədə onun bu sindromun digər təşkiledicilərindən əvvəl diaqnostikası haqqında məlumat yoxdur.

Kalsitonin və histaminaza QBV-nin medulyar xərçənginin tipik şiş markerləridir. Kalsitoninin yüksəlmiş səviyyəsi Sippl sindromu zamanı QBV-nin medulyar xərçənginin mühüm testidir. Diaqnostika üçün qanda tireokalsitoninin bazal və pentaqastrinlə sınağının aparılmasından və kalsiumun venadaxili yeridilməsindən (kalsitoninin çıxarılmasını stimullaşdıraraq) sonra səviyyəsi müəyyən edilir. Histaminaza fermentinin artıq sintez olunması medulyar xərçəng üçün xarakterikdir, amma C-hüceyrəli hiperplaziya üçün deyil, və bu da duferensial diaqnostikada istifadə olunur. Sippl sindromu zamanı medulyar xərçəngin əməliyyatönü sitoloji diaqnostikasını hədəflənmiş aspirasion nazik iynəli punksiya ilə exotomografiya vasitəsilə və təcili histoloji tədqiqat ilə aparmaq mümkündür. Şişin bioptatının immunhistokimyəvi tədqiqatı zamanı kalsitonin və CEA müəyyən edilir, amma HTG müəyyənləşdirilmir, konqorotun rənglənməsi zamanı 80% hallarda amiloid aşkar olunur.

ÇEN-IIb sindromu selikli qişaların ikitərəfli feoxromositoması, çoxsaylı neyromatozu, gövdənin marfanoid strukturu, bağırsaq funksiyalarının pozulması, QBV-nin medulyar xərçənginin müştərqliyi ilə xarakterizə olunur. Kliniki təzahürlərinə görə ÇEN-IIa sindromundan fərqli olaraq, ÇEN-IIb olan xəstələrdə qalxabənzərətəfi vəzilərdə dəyişikliklər inkişaf edir, səciyyəvi fenotip: uzanmış sifət və önə çıxan alt çənə, selikli və selikaltı qatların çoxsaylı neyromları nəticəsində qalınlaşmış dodaqlar və dil, qeyri-propirsional uzun ətraflar, oynaqların patoloji hərəkətliliyi və deformasiyası, əzələ atrofiyası olur. Skelet anomaliyaları arasında kifoskolioz, döş qəfəsinin qıfabənzər və kiləbənzər formaları, budların anadangəlmə çıxığı daha səciyyəvidir. Avtonom

sinir sisteminin anomaliyaları 70% müşahidələrdə meqakolon, bağırsaq motorikasının pozulmaları, divertikulyoz ilə aşkar olunurlar. Əsas şikayət sürəkli qəbzlik ya da diareyadır. Bu sindromun göstərilən kliniki təzahürləri mühüm diaqnostik əhəmiyyət daşıyırlar. Onlar çox vaxt QBV-nin medulyar xərçəngi, feoxromositoma aşkar olunmazdan əvvəl baş verirlər və onlara risk faktorları kimi baxılır.

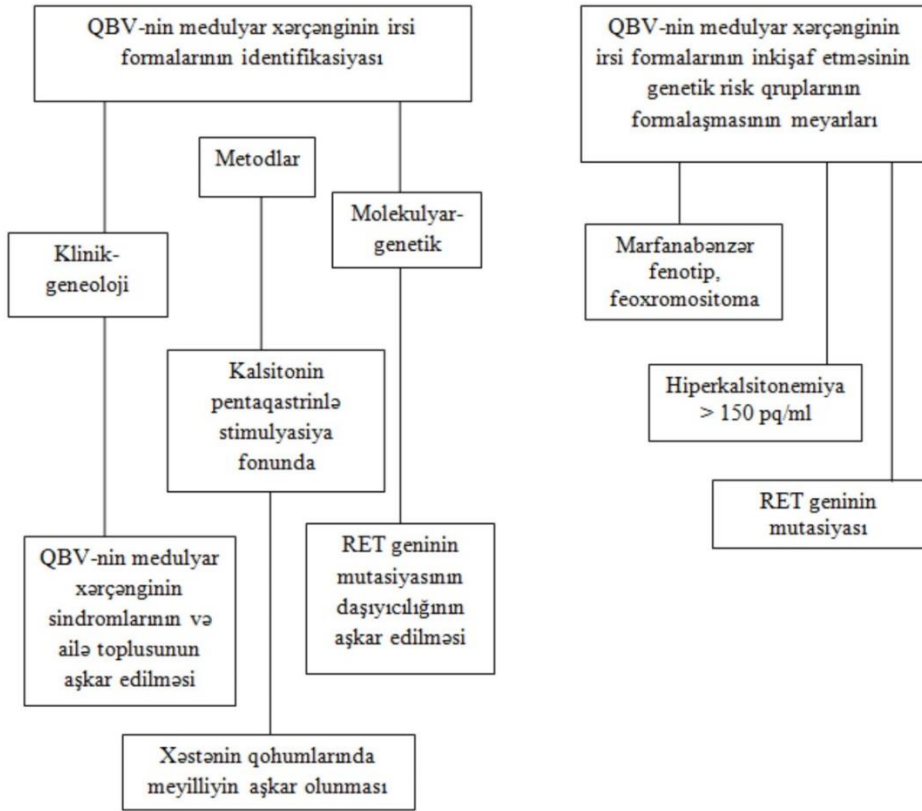
Son vaxtlara qədər ailə üzvləri arasında irsi QBV-nin medulyar xərçəngi olanlarda ÇEN sindromunun aşkar olunmasının yeganə üsulu pentaqastrin sınağının aparılması və qan zərdabında kalsitoninin səviyyəsinin müəyyən olunması ilə biokimyəvi skrining aparılması olmuşdur. Hazırda molekulyar səviyyədə genetik test aparılması imkanı meydana gəlmişdir. Kompleks kliniki-genealoji, genetik-bioloji və molekulyar-genetik tədqiqatların əsasında fonogenetik və genotipik meyarlar işlənib hazırlanmışdır ki, onların əsasında QBV-nin medulyar xərçənginin irsi variantlarını eyniləşdirmək mümkündür. Risk qrupuna xəstənin 1) marfanoid fenotip, feoxromositoma ya da endokrinopatiyaların digər xəstəlikləri; 2) qan zərdabında kalsitonin və CEA-nın yüksək səviyyəsi; 3) RET protoonkogenin mutasiyaları olan qohumları aid olunur. Belə tədqiqatlar qohumlarda QBV-nin medulyar xərçənginin inkişafına meyilliyi aşkar etməyə və onları dinamik müşahidə üçün genetik risk qrupuna daxil etməyə imkan verir. QBV-nin medulyar xərçənginin irsi formalarının diaqnostikası və risk qruplarının formalaşmasının alqoritmi təklif olunmuşdur (sxem 11.1).

Kalsitoninin səviyyəsi yüksək olduqda və RET geninin mutasiyası aşkar olunduqda 1-ci dərəcəli qohumluq əlaqəsi olan bütün qohumların patoloji genin daşıyıcısı olan şəxslərin aşkar olunması üçün məqsədyönlü müayinəsi həyata keçirilir. RET genində mutasiya aşkar olunduqda hər il pentaqastrinlə test aparılması tövsiyə edilir. RET-protoonkogenin mutasiyasının olub və ya olmamasından asılı olaraq xəstələrin 3 tipini fərqləndirirlər:

1) RET-protoonkogenin mutasiyasının periferik qanın leykositlərində aşkar olunması onu göstərir ki, QBV-nin medulyar xərçəngi ÇEN-II çərçivəsi daxilindədir ya da ailəvidir;

2) RET-protoonkogenin mutasiyasının periferik qanın leykositlərində aşkar olunmaması və şişin özündə onun olması QBV-nin medulyar xərçənginin sporadik formasını sübut edir;

3) Şişdə və leykositlərdə mutasiyanın olmaması hər hansı bir nəticə çıxarmağa imkan vermir.



Sxem 11.1. QBV-nin medulyar xərçənginin irsi formalarının diaqnostikasi və risk qruplarının formalaşmasının alqoritmi [15]

Baxmayaraq ki, hazırda xəstələrin bir çoxu üçün QBV-nin medulyar xərçəngi və ÇEN-II sindromunun diaqnostikasının müasir genetik

və laborator üsulları hələ də əlçatmazdır, kliniki-genealoji üsulun istifadə olunması, ailəvi anamnezin əsaslı surətdə yığılması, kalsitonin, parathormon, kalsium, katexolaminlərin səviyyələrinin müəyyən olunması, kalsitoninə olan immunsitokimyəvi reaksiya vasitəsilə morfoloji diaqnostikanın dəqiqliyinin artırılması QBV-nin medulyar xərçənginin sporadik və irsi formalarının diaqnostikasını əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırmağa imkan verir.

Qarışıq atipik ÇEN sindromuna müşahidələr haqqında məlumat verilir. Bu zaman ÇEN-in formalarından birinin spesifik komponentlərindən biri digərinin elementləri ilə birləşir. Aşağıdakı müştərək hallar təsvir olunmuşdur: düyünlü ur, böyrəküstü vəzin adenoması, oniki-barmaq bağırsağın karsinoidi; QBV-nin xərçəngi və hər iki yumurtalıqın sistadenoması; ur və böyrəküstü vəzilərin adenoması; ur və yumurtalıqların xərçəngi; ur və böyrəküstü vəzilərin lipoması, qalxanabənzərətrafi vəzinin adenoması və QBV-nin papilyar xərçəngi (Ellenberg sindromu); mədəaltı vəzinin şişi və feoxromositoma və digərləri.

ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

1. Bulbuloglu E., Ciralik H., Okur E. et al. Tuberculosis of the thyroid gland: review of the literature // *World J. Surg.* — 2006. — Vol. 30. — P. 149-155.
2. Emery P. Tuberculous abscess of the thyroid with recurrent laryngeal nerve palsy: case report and review of literature // *J. Laryngol. Otol.* — 1980. — Vol. 94. — P. 553-558.
3. Balasarkar D., Joshi M.A., Dharieswar J. Primary thyroid tuberculosis // *Bombay Hosp. J., Special Issue.* — 1999. — Vol. 4. — P. 333.

4. Farid A., Sameer A., Anupama A.M. Primary tuberculosis of the thyroid gland // *Kuwait Med. J.* — 2005. — Vol. 37(2). — P. 116-118.
5. Chung S.Y., Oh K.K., Chang H.S. Sonographic findings of tuberculous thyroiditis in a patient with Behçet's Syndrome // *J. Clin. Ultrasound.* — 2002. — Vol. 30 (3). — P. 184-188.
6. Дедов И.И., 2000.
7. Kang M., Ojili V., Khandelwal N., Bhansali A. Tuberculous abscess of the thyroid gland: a report of two cases // *J. Clin. Ultrasound.* — 2006. — Vol. 34. — P. 254-257.
8. Parmar H., Hashmi M., Rajput A. et al. Acute tuberculous abscess of the thyroid gland // *Australias. Radiol.* — 2002. — Vol. 46. — P. 186-188.
9. Madhusudhan K.S., Seith A., Khadgawat R., Das P. Tuberculosis of the thyroid gland: magnetic resonance imaging appearances // *Singapore Med. J. Case Report.* — 2009. — V. 50(7). — P. 235-238.
10. Kukreja H.K., Sharma M.L. Primary tuberculosis of the thyroid gland // *Indian Journal of Surgery.* — 1982. — Vol. 44. — P. 190.
11. El Kohen A., Essakalli L., Amarti A. et al. Thyroid tuberculosis associated with papillary microcarcinoma of the thyroid gland: a case report // *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol (Bord).* — 2001. — Vol. 122 (3). — P. 205-208.
12. Balacheff-Carrara O., Ozenne G., Ducastelle T. et al. Thyroid tuberculosis: rare disease or rarely diagnosed? // *Rev. Med. Interne.* — 1984. — Vol. 5 (3). — P. 229-230.
13. El Malki H.O., Mohsine R., Benkhraba K. et al. Thyroid tuberculosis: diagnosis and treatment // *Chemotherapy.* — 2006. — Vol. 52(1). — P. 46-49.

14. Yoshida A., Kimura S. Tuberculosis of the endocrine system // *Nippon Rinsho*. — 1998. — Vol. 56(12). — P. 3118-3121.
15. Khalil E.A., Elsiddig K.E. Elsafi M.E. et al. Supra-sternal notch tuberculous abscess: a report of three cases // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* - 2000. - Vol. 94(1). - P. 58-60.
16. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. Диагностика заболеваний щитовидной железы. — М.: Медицина, 2005. — 192 с.

XII FƏSİL

QALXANBƏNZƏR VƏZİNİN PATOLOGİYASI İLƏ ƏLAQƏSİ OLAN KONGENİTAL SİNDROMLAR

Allan Herndon-Dudley sindromu (ICD-10: E03.8) ilk növbədə sinir sisteminin zədələnməsi ilə səciyyələnən nadir bir irsi xəstəlikdir. 1994-cü ildə təsvir edilmişdir. 2004-cü ildə monokarboksilat daşıyıcısı MCT8 (qalxanabənzər vəzin hormonunun hüceyrə membranı vasitəsilə daşınmasında məsul olan membran zülalı) müəyyən edildikdən qısa müddət sonra Allan Herndon-Dudley sindromunun səbəbi onu kodlayan SLC16A2 genindəki mutasiyalar hesab edildi [1]. X ilə əlaqəli mirasa malikdir. Buna görə də xəstələrin əksəriyyəti kişilərdir. Xəstəliyin yayılması 1 milyon nəfərə 1 hadisədən azdır [2,3].

SLC16A2 geni ilə kodlanan MCT8 membran daşıyıcısı yod tərkibli tiroid hormonlarını (bioaktiv T_3 və əsasən qeyri-aktiv T_4 hormonu prekursoru) hüceyrə membranı vasitəsilə nəql edir. Bu yağda həll olunan tiroid hormonlarının bağlanması, T_3 -ün hüceyrə nüvəsinin səthindəki reseptoru ilə qarşılıqlı əlaqəsi və sonradan transkripsiyanın aktivləşməsi üçün lazımdır. SLC16A2 genindəki mutasiyalar (sinonimi: MCT8 geni) onun kodladığı MCT8 daşıyıcı zülalının strukturunu dəyişir. Bu onun işini pozur və beləliklə, Allan-Herndon-Dudley sindromunun inkişafına səbəb olur [4].

Allan Herndon Dudley sindromunda T_3 tiroid hormonu çatışmır. T_3 , MCT8 daşıyıcı zülalındakı qüsurlardan qandan mərkəzi sinir sistemə keçə bilmir. T_3 və T_4 tiroid hormonları beyin və ümumi qan axını arasında mübadiləni təmin edən qan-beyin baryerini keçmədiyi üçün mərkəzi sinir sistemi bu hormonların daimi çatışmazlığı vəziyyətindədir. Bu, beynin inkişafında kritik əhəmiyyətə malikdir, buna

görə həyatın 3-6-cı ayında nevroloji təzahürlər baş verir, irəliləyir və motor fəaliyyətinin ciddi şəkildə pozulmasına səbəb olur.

Eyni zamanda, periferiyada (CNS xaricində) tiroid hormonlarının hüceyrələrə daşınması digər daşıyıcılar tərəfindən həyata keçirilir. Qan dövranında tiroid hormonlarının yüksək konsentrasiyası fonunda taxikardiya, hipertoniya, hipertiroidizm, əzələ kütləsi və böyümə çatışmazlığı meydana gəlir. Xəstəlik şiddətli əzələ hipotenziyası (əzələ toplarının azalması), koqnitiv pozğunluqlar, müxtəlif spazmlar və tez-tez konvulsiyalarla özünü göstərir. Tez-tez xəstələrdə müxtəlif ağırlaşmalar yaranır: onlar infeksiyalara meyilli olur və nəticədə ömür qısalır. Bəzi hallarda 60 il və ya daha çox yaşaya bilirlər. Xəstəliyə B membran daşıyıcısı MCT8-ni kodlayan SLC16A2 genindəki mutasiyalar səbəb olur. Bu zülalın strukturunun dəyişməsi nəticəsində tiroid hormonu T_3 neyronlara daşınması pozulur və nəticədə sonuncunun həyati fəaliyyəti dəyişilir: xəstələrdə tiroksinin səviyyəsi, triyodotironin azalır. Tiroid stimullaşdırıcı hormonun səviyyəsi isə normal həddə olur. Hal-hazırda xəstəliyin müalicəsi simptomatikdir, lakin yeni terapiya üsulları hazırlanır.

Triac dərmanı uzun müddət klinik istifadə tarixi olan təbii metabolitdir; MCT8 daşıyıcı geninin “söndürülmüş” (gen nokaut) ifadəsi olan siçanlarda beyin inkişafı pozğunluqlarının qarşısını alır [5]. Tiroid vəzi, dərman Ditpa (3,5-Hormon diiodotirotropion turşusunun analoqu), insan hüceyrələrinin oliqodendrositlərə diferensiasiyasını köməklik edir, bu da yeni müalicə üsulları üçün əsas ola bilər.

Pendred sindromu anadangəlmə karlılığı olan uşaqların təxminən 10%-də baş verən irsi autosomal resessiv xəstəlikdir və həyatın birinci onilliklərinin sonu - ikinci onilliklərinin əvvəllərində sensorinöral eşitmə itkisi, temporal sümük anomaliyaları və eutiroid zobunun inkişafı ilə xarakterizə olunur. Eşitmə itkisi və qalxanabənzər vəzinin xəstəliyinin klinik təzahürlərinin dəyişkənliyi hətta eyni ailə daxilində də əhəmiyyətlidir ki, bu da xəstəliyin vaxtında diaqnostikasını çətinləşdirir

[6, 7]. Anadangəlmə karlıq və urun birləşməsi ədəbiyyatda 100 ildən çox əvvəl təsvir edilmişdir. 1896-cı ildə V. Pendred ilk dəfə eşitmə qüsuru olan iki bacıda 13 yaşında zob xəstəliyini təsvir etmişdir. O, xüsusiyətlərin birləşməsinin təsadüfi olmadığını təklif etmişdir. 1956-cı ildə xəstəliyin autosomal resessiv irsi növü quruldu. Xəstəliyin baş verməsi üçün genin iki dəyişdirilmiş variantı qarşılaşmalıdır. Gələcəkdə “hipotireoz, ur, karlıq” simptom kompleksi “Pendred sindromu” adlandırıldı. Sindromun klassik fenotipi kokleanın inkişaf qüsuru (Mondini anomaliyası genişlənmiş su kanalı və vestibül) səbəbindən ikitərəfli ağır eşitmə itkisidir. Eşitmə itkisi doğuşdan və ya nitqdən əvvəlki dövrdə aşkar edilir. Ağır formada yüngüldən ikitərəfli karlığa qədər dəyişir. Bəzən eşitmə itkisi gec başlanğıc və mütərəqqi bir kurs ola bilər. Erkən uşaqlıqda irəliləyiş sürətli ola bilər və kəllə-beyin travması, infeksiya və ya ikincil labirint hidropsləri ilə baş verə bilər [8,9]. Eşitmə itkisindən əvvəl başgicəllənmə baş verə bilər ki, bu da eşitmə hədlərinin dəyişməsi ilə müşayiət oluna bilər. Normal timpanogramma ilə aşağı tezliklərdə hava-sümük intervalı tez-tez qeyd olunur. Bu fenomenin genişlənmiş vestibulyar su kanalının (EVA) nəticəsi olan “üçüncü pəncərə” effekti səbəbindən səs dalğasının yayılmasının pozulması ilə əlaqədar olduğu güman edilir [10].

Pendred sindromunda hipotiroidizm müxtəlif şiddət dərəcələri ilə xarakterizə olunur. Ağır hallarda doğuşdan aşkar edilir, daha yüngül hallarda sonradan özünü göstərir. Tiroid böyüməsi həmişə mövcud deyil. Xəstələr eutiroid ola bilər və hipotiroidizm elementləri yalnız məqsədyönlü klinik və laborator müayinələr zamanı aşkar edilir [11]. Pendred sindromunda tiroid vəzinin patologiyası yodun təşkili prosesinin pozulması nəticəsində yaranır. Qalxanabənzər vəzinin yodu tutma qabiliyyəti qorunur və hətta kompensasiya artır, lakin dəmir tiroglobulin molekuluna daxil olmadığı üçün yodu saxlaya bilmir. TSH-nin yüksəlməsi ilə qanda T_3 , T_4 və zülalla əlaqəli yodun səviyyəsinin azalması müşahidə olunur. Patognomonik diaqnostik test, dərman qəbul

etdikdən 2 saat sonra yodun tam xaric olması zamanı kalium perxlorat və ya tiosianid ilə aparılan testdir. Yodun təşkilinin pozulmasını göstərir. Tarama qalxanabənzər vəzinin ölçüsünü və strukturunu aydınlaşdırmaq üçün istifadə olunur.

Klinik məlumatlara görə, ur əlamətləri Pendred sindromu olan xəstələrin təxminən 75%-ində müşahidə olunur. Ur natamam penetrantlığa malikdir və xəstələrin təxminən 40%-də uşaqlıq və ya yeniyetməlik dövründə inkişaf edir. Beləliklə, əksər xəstələrdə ilkin audioloji müayinə zamanı Pendred sindromunun diaqnozu üçün heç bir əsas olmadığı görünür. Tədqiqatlar bu simptomda əhəmiyyətli ailədaxili dəyişkənliyi göstərmişdir ki, bu da uşaqlıqda EVA ilə qeyri-sindromik eşitmə itkisi və Pendred sindromu arasında fərq qoymağı çətinləşdirir [12]. Pendred sindromunda məsul olan gen 7, 7q31 xromosomuna uyğunlaşdırılıb. 1994-cü ildə bu lokusda pendrin zülalını kodlayan PDS geni kəşf edildi. Sonradan məlum oldu ki, pendrin zülalı membran anion daşıyıcı zülallar ailəsinə aiddir. SLC2644 genindəki mutasiyalar (PDS geni hazırda belə adlanır) qeyri-sindromik anadangəlmə ikitərəfli eşitmə itkisində və Pendred sindromunda aşkar edilmişdir [13, 14, 15]. Zülalın ifadəsi daxili qulaqda və qalxanabənzər vəzidə, daha sonra isə zülal böyrək toxumalarında aşkar edilmişdir. Tiroid vəzidə pendrin yod ionlarının tirositlərin apikal membranı vasitəsilə daşınmasını təmin edir. Daxili qulaqda pendrin endolimfa homeostazını saxlamaq üçün zəruri olan bikarbonatlar müqabilində hüceyrə membranı vasitəsilə xlorid ionlarını nəql edir.

Böyrək toxumasında zülal həmçinin xlorid və bikarbonat ionlarını hüceyrə membranından keçirir.

Bamford-Lazarus sindromu (hipotiroidizm, yarıq damaq, iti tellərlə tüklər) TTF2 gen mutasiyası qalxanabənzər vəzin disgenezinə səbəb olan genetik xəstəlikdir. Bu, FOXE1 ilə əlaqəli olan çəngəl/qanadlı sarmal (və ya TTF2) domeninin transkripsiya faktorunda resessiv mutasiyalarla bağlıdır. Qalxanabənzər vəzinin disgenezi, yarıq damaq

və xoanal (burun arxa açılışı) atreziası və epiqlot yarığı olan və ya olmayan tüklərin anormal səviyyəsi və sıxlığı ilə xarakterizə olunan çox nadir rast gəlinən anadangəlmə hipotiroidizm sindromudur. Ayrı-ayrı hallarda üz dismorfizmi və porensfaliya bildirilmişdir. Bu günə kimi 6 ailədən cəmi 8 xəstə qeydiyyatata alınıb. Doğuş zamanı yenidoğulmuşlarda qalxanabənzər vəzinin disgenezi (əksər hallarda atireoz) olur ki, bu da süstlük, makroqlossiya, soyuq və ya pis qidalanma, dəri ləkələri, davamlı sarılıq (neonatal hiperbilirubinemiya) və göbək yırtığı ilə özünü göstərən anadangəlmə hipotiroidizmə gətirib çıxarır. Yeni doğulmuş körpələrin yarıq damağı və "sünbüllü" saçları var. Sindroma tiroid transkripsiya faktoru 2 (TTF-2) kodlayan FOXE1 (9q22) geninin çəngəl domenində yerləşən homozigot funksiya itkisi səhv mutasiyaları səbəb olur. TTF-2 tiroid vəzidə (həmçinin dil, epiqlottis və damaq kimi digər yerlərdə) ifadə edilir və tiroid morfogenezində mühüm rol oynadığı düşünülür. Xəstəlik autosomal resessiv şəkildə ötürülür.

Beyin-ağciyər-tiroid sindromu erkən uşaqlıqda özünü göstərən və tiroid transkripsiya faktoru-1 (TTF-1, 14-cü xromosomun uzun qolunda yerləşən) genindəki mutasiyalar nəticəsində yaranan autosom dominant xəstəlikdir. Tiroid vəzinin inkişafı, ağciyərlər və beyində vəzidə tiroqlobulinin transkripsiyasını, tiroid peroksidazasında isə PAX8 geni ilə sinerjiyanı aktivləşdirir [1,2].

Nevroloji pozğunluqlar TTF-1 gen anormallıqlarının ən ümumi təzahürləridir və bu gendə mutasiya olan xəstələrin təxminən 90%-də rast gəlinir [45,46].

Sinir sisteminin yan tərəfinin ən çox yayılmış patologiyası qeyri-proqressiv xoşxassəli irsi xoreyadır. Xorea körpəlikdə və ya erkən uşaqlıqda inkişaf edir diaqnoz qoyulması orta yaş 8 aydan 7 yaşa qədərdir.

Bu sindromu olan xəstələrin təxminən 90%-də baş verən tiroid xəstəliyi, tiroid stimullaşdırıcı hormonun asimptomatik artımından anadangəlmə hipotiroidizmin inkişafı ilə tam tiroid agenezisinə qədər dəyişə bilər.

TTF1 mutasiyalarında patologiya zamanla tədricən inkişaf edə bilər, buna görə də yeni doğulmuş *skrininq* zamanı tiroid disgenезinin bütün halları aşkar edilmir.

TTF1 mutasiyaları kompensasiya edilmiş B anadangəlmə hipotireoidizm hallarına, xüsusən neonatal dövrdə müddətli yeni doğulmuşlarda, eləcə də davamlı nevroloji pozğunluğu olan xəstələrdə tənəffüs çatışmazlığı ilə birləşdikdə şübhə yaranmalıdır.

Ağciyər təzahürləri beyin-ağciyər-tiroid sindromunun ən az spesifik simptomlarıdır. Onlar xəstələrin yarısından bir neçəsində baş verir, lakin bu pozulmalar ölümcül ola bilər [46]. Ağciyər xəstəliklərinin spektrinə neonatal respirator distress sindromu, təkrarlanan infeksiyalar, kəskin respirator distress sindromu, bronxial astma, ağciyər fibrozu və interstisial ağciyər xəstəliyi daxildir [48, 49].

NKX2-1 gen mutasiyası olan xəstələrdə hipertelorizm, mikroqna-tiya, yüksək qövslü damaq və çıxıntılı alın kimi üz və kəllə sümüyünün dismorfik xüsusiyyətləri də müşahidə olunur [46, 48]. Beyin-ağciyər-tiroid sindromunun müalicəsi ilə bağlı məlumatlar son dərəcə məhduddur. Bildirilib ki, əksər hiperkinetik hərəkət pozğunluqlarından fərqli olaraq, dopaminergik dərmanlar bu sindromda təsirli ola bilər. Hipotireoidizm aşkar edilərsə, hormon əvəzedici terapiyanın vaxtında aparılması lazımdır. Ağciyər patologiyasının müalicəsi simptomatiktir. Lazım gələrsə, kompleks dərman müalicəsi aparılır.

Bu sindrom reanimasiya şöbəsində və yenidoğulmuşlarda müalicə alan xəstələrdə də ola bilər və onlara uşaq nevroloqları, endokrinoloqlar və pulmonoloqlar tərəfindən də müşahidə edilən intensiv terapiya zəruridir.

Kocher-Deber-Semilanj sindromu (əzələ psevdohipertrofiyası, hipotireoz) uşaqlarda əzələ psevdohipertrofiyası və uzunmüddətli hipotireozun birləşməsidir [16]. Sindrom ilk dəfə 1982-ci ildə Hipotireoidizmi olan uşaqlarda əzələ gücü və rahatlamasında azalma ilə skelet əzələlərinin həcmnin artdığını aşkar edən Koçer tərəfindən təsvir

edilmişdir. Əzələ psevdohipertrofiyasının patofiziologiyası tam öyrənilməmişdir. Hipotiroidizmi olan bütün xəstələrdə niyə inkişaf etmədiyi məlum deyil. Tiroid hormonları qlikoqenoliz və mitoxondrial oksidləşdirici fosforlaşmanın aktivləşdirilməsində iştirak edir. KDSS-də miopatiyanın qlikogenolitik aktivliyin azalmasına əsaslandığı güman edilir ki, bu da əzələlərdə qlikogenin çökməsinə gətirib çıxarır, eutiroidizm əldə edildikdə ehtiyatları tükənməyə başlayır. Sindrom həm anadangəlmə hipotiroidizmdə (qalxanabənzər vəzinin agenezi, dishormonogenez), həm də qazanılmış səbəblər nəticəsində (autoimmun tiroidit) baş verə bilər [17]. KDSS-nin həqiqi yayılması məlum deyil. KDSS əsasən anadangəlmə hipotiroidizm üçün skrining aparılmayan ölkələrdə baş verir və daha çox oğlanlarda rast gəlinir.

Uşaqlarda adətən hipotiroidizmin açıq bir şəkli var, onun şiddəti tez-tez miopatiyanın şiddəti ilə birbaşa bağlıdır. Gövdə, çiyin və çanaq qurşağının əzələlərinin ölçüsündə artım, əzələ gücünün tədricən azalması, hərəkətin ləngiməsi, zəiflik və yorğunluq müşahidə olunur [18]. Xarakterik fenotipinə görə bu sindromlu uşaqlara "Herkules uşaqları" da deyilir [19].

Bu miopatiyanın biokimyəvi markeri kreatinin fosfokinaz laktat dehidrogenaz səviyyəsinin orta dərəcədə artmasıdır. I hipotiroidizmin əlamətləri, eləcə də əzələ psevdohipertrofiyası levotiroksin terapiyasının başlanmasından sonra bir neçə həftə və ya ay ərzində azalır. Bununla belə, Yekun Artım Göstəriciləri aşağı səviyyədə qala bilər. Levotiroksin preparatları ilə müalicəyə 10-15 µg/kg/ gün ilkin dozalarda başlamaq tövsiyə olunur [20]. Fizioterapiya həmçinin əzələ sərtliyini azalda və əzələ gücü potensialına nail olmağa kömək edə bilər.

Xoreoatetoz (neonatal hipotiroidizm, tənəffüs çətinliyi sindromu) NKX 2.1/TTF1 genlərindəki mutasiyalarla əlaqəlidir. TTF-1 kimi də tanınan NKX2-1 geni 14-cü xromosomun (14q13) uzun qoluna uyğunlaşdırılıb. NKX2-1 zülalı homeodomain tərkibli transkripsiya faktorudur və struktur genin üç ekzonu ilə kodlanır. İlk dəfə olaraq NKX2-1

TG gen promotorunu aktivləşdirən nüvə zülalı kimi kəşf edilmişdir. NKX2-1 hamiləliyin 32-ci günündə tiroid vəzidə, ön beyində (xüsusən də bazal qanqliya və hipotalamusda) ifadə olunmağa başlayır; hamiləliyin 11-ci həftəsindən NKX2-1 mRNT də ağciyərlərdə tapılır.

Tirositlərdə NKX2-1 tiroqlobulin, tiroperoksidaza, TSH reseptoru və pendrin (SLC2644) genlərinin ifadəsini tənzimləyir. TG və TPO-nun transkripsiya aktivləşdirilməsi NKX2-1 və PAX8 genləri tərəfindən sinergik şəkildə idarə olunur.

NKX2-1 zülalı apoptozu inhibə etmək üçün lazımdır, lakin formalaşmasında tiroid hüceyrələrinin özləri iştirak etmir.

NKX2-1 səthi aktiv zülalların A, B, C (SP-A, SP-B və SP-C) transkripsiyasının aktivləşdirilməsində, həmçinin II tip pnevmositlərin differensiasiyasında iştirak edir.

Beyində NKX2-1 interneuronların medial qanqlionlara miqrasiyasında və spesifikləşməsində əsas rol oynayır. Lakin bu günə qədər NKX2-1-in mərkəzi sinir sistemindəki funksiyası tam öyrənilməmişdir.

NKX2-1 ifadəsinin mövzusunə uyğun olaraq, ondakı mutasiyalar beyin-ağciyər-tiroid sindromunun inkişafına səbəb olur. “Beyin-ağciyər-tiroid sindromu” termini 2005-ci ildə M.A. Willemsen və başqaları [42] tərəfindən təklif edilmişdir. Müəlliflər öz işlərində ağciyər alveolyar proteinozu, ilkin əzələ hipotenziyası və əmələ gələn xoreya olan 23 yaşlı xəstə haqqında məlumat vermişlər.

Bununla belə, daha əvvəl 2002-ci ildə N. Krude et al. [43] TTF-1 mutasiyalarının xoreoatetoz, birincili hipotiroidizm və ağciyər xəstəlikləri ilə əlaqəsini təsvir etmişdir [44].

Bu sindromun klassik təzahürləri xoşxassəli irsi xorea, hipotireoidizm və respirator distress sindromudur. Bununla belə, hər 3 əlamətin birləşməsi hadisələrin təxminən 50% -ində baş verir və hər bir əlamətin şiddəti əhəmiyyətli dərəcədə dəyişir. Xəstəliyin irsi yolu autosomal dominantdır, lakin daha tez-tez de novo baş verir. NKX2-1 genində tez-tez (təxminən 90%) mutasiya nəticəsində mutasiyaların 50%-i ən

xarakterik xüsusiyyəti nevroloji pozğunluqlardır. Onlar da çox müxtəlifdir, lakin ən çox rast gəlinən xoşxassəli irsi xoreyadır. Xoreya termini qeyri-ixtiyari nizamsız sarsıdıcı hərəkətlərə aiddir. Xoreyanın ilk əlamətləri daha çox bir yaşında aşkar edilir.

Bununla belə, başlanğıc yaşı neonataldan yeniyetməliyə qədər dəyişir. Klinik təzahürlərin artması həyatın ikinci onilliyinə qədər qeyd olunur, bundan sonra simptomlar ya dəyişməz qalır, ya da kortəbii olaraq geriləyir.

Xoreik hiperkinez tez-tez bədən bütünü hissələrinə (üz, dil, boyun, əzalar və gövdə) təsir göstərir, bu da fiziki inkişafın ləngiməsinə, yerişin pozulmasına səbəb olur. Stres fonunda hiperkinezin artması qeyd olunur. Yuxu zamanı onlar yox olur. Adətən onun inkişafı motor inkişafında gecikmə və ya ümumiləşdirilmiş əzələ hipotonyası ilə müşayiət olunur. Uşaqların köməksiz yeriməyə başladığı yaş 15 aydan 5,5 yaşa qədər dəyişir [45]. Müasir ədəbiyyatda LTC sindromu olan xəstələrdə, xüsusən də məktəbəqədər yaşlı uşaqlarda ataksiyanın olması haqqında məlumatlar da təqdim olunur [46,47].

Sindromla əlaqəli digər hərəkət pozğunluqlarına miyoklonus, yuxarı ətraf distoniyası, motor və səs tikləri daxildir [45]. Bundan əlavə, piramidal pozğunluqlar, tiklər (bir istiqamətdə eyni vaxtda baş verən sürətli, ciddi şəkildə əlaqələndirilmiş göz hərəkətləri), dizartriya, qəsdən tremor və psixoz baş verə bilər [46]. Bir sıra müşahidələrə [45] əsasən, autizm tez-tez TTF1 mutasiyaları olan xəstələrdə öyrənmə çətinliyi, diqqət çatışmazlığı və hiperaktivliyə görə diaqnoz qoyulurdu. Belə ki, bu sindromda həm motor, həm də qeyri-motor nevroloji pozğunluqlar müşahidə oluna bilər.

Bu sindrom üçün beynin struktur anomaliyaları xarakterik deyil, lakin solğun topun ölçüsündə azalma halları, medial və yan komponentlərin fərqlənməməsi (beynin MRT görə) təsvir edilmişdir.

Tetrabiosin hazırda hərəkət pozğunluqlarını azaltmaq üçün xoreya üçün birinci sıra müalicədir.

İkinci mutasiyaların təzahürü tezlik baxımından NKX2-1 genində kliniki və bu patologiyası olan xəstələrdə erkən ölümün əsas səbəbi ağciyər funksiyasının pozulmasıdır. Bu sindromlu xəstələrin 78%-ində müxtəlif dərəcəli ağciyər pozğunluqları aşkar edilir. Neonatal dövrdə tənəffüs çatışmazlığı sindromunun inkişafı mümkündür və daha yaşlı şəxslərdə təkrarlanan interstisial ağciyər infeksiyaları olur. Neonatal dövrdə tənəffüs çatışmazlığı mexaniki ventilyasiya tələb edir [46, 48, 49]. Səthi aktiv maddənin qeyri-kafi sintezi, NKX2-1 genində mutasiyalar olan xəstələr pnevmoniya ilə mürəkkəbləşən tez-tez respirator infeksiyalara meyillidirlər. Bu dəyişikliklər yaşlı xəstələrdə pulmonar fibrozdur formalaşmasına gətirib çıxarır.

NKX2-1 genindəki mutasiyaların ağciyər xərcəngi riskini artırır.

Tiroid hormon çatışmazlığının təzahürləri açıqdan subklinik hipotireoidizmə qədər dəyişir. Hipotireoidizmin təzahürü, eləcə də sindromun digər təzahürləri körpəlikdən yeniyetməlik dövrünə qədər baş verə bilər. Tiroid vəzinin embriogenezinin pozulması onun hipoplaziyası və ya agenezi ilə özünü göstərir. Normal əvəz ölçüsü olan vəzlərin halları da təsvir edilmişdir. Yadda saxlamaq lazımdır ki, levotiroksin terapiyasının gecikdirilməsi anadangəlmə hipotireoidizm və zehni geriliyin ən dəhşətli ağırlaşmasına gətirib çıxarır. Klassik simptomlar triadasına əlavə olaraq, bəzən anadangəlmə ürək qüsurları (xüsusən, açıq oval pəncərə), həmçinin sidik-cinsiyyət sisteminin pozğunluqları (hipospadias, meqoureter, vezikoureteral reflü) var. NKX2-1 genində mutasiya olan xəstələrdə risk 50% təşkil edir.

Bu günə qədər ədəbiyyatda 161 xəstədə NKX2-1 genində 77 mutasiyanın təsviri vardır. Klinik təzahürlərin şiddəti mutasiyanın növündən asılıdır.

Ektodermal displaziya, hipohidroz, hipotiroidizm, siliyer diskineziya

Alopesiya, dırnaq problemləri, göz problemləri, tiroid disfunksiyası, tərləmənin azalması, çillər, tənəffüs yolları ilə xarakterizə olunan nadir sindrom, bağırsağ xəstəlikləri və infeksiyaları

ÇEN 2; çoxlu endokrin adenomatoz tip 2; Sipple sindromu

Medullar tiroid xərçəngi demək olar ki, bütün xəstələrdə baş verir. Şiş adətən uşaqlıqda inkişaf edir və əksər hallarda multisentrik olur. Feokromositomalar (adətən adrenal vəzilərdə) ÇEN 2A sindromu olan ailə üzvlərinin 40-50%-də baş verir və bəzi ailələrdə onlardan ölüm halları 30%-ə qədərdir. Sporadik feokromositomadan fərqli olaraq, ailə üzvləri arasında ÇEN 2A-da şişlərin müxtəlifliyi aşağıdakılarla başlayır: adrenal medullanın hiperplaziyası və multisentrik böyümə ilə xarakterizə olunur; >50% hallarda hər iki tərəfdə şişlər inkişaf edir. Ekstraadrenal feokromositomalar nadirdir, şişlər demək olar ki, həmişə xoşxassəli olur, lakin bəziləri təkrarlanmaya meyillidir.

ÇEN 2A-da (və ÇEN 2B) feokromositomalar adətən olur norepinefrin səviyyəsinə nisbətdə adrenalın sintez edir ki, bu da onları sporadik şişlərdən fərqləndirir.

Hipertenziya krizləri tez-tez təzahür edir. ÇEN 2A sindromunun bir hissəsi kimi feokromositoma olan xəstələrdə arterial hipertenziya (yenə də sporadik hallardan fərqli olaraq) daimi deyil, daha çox paroksizmal olur. Xəstələrdə ürək döyüntüsü, narahatlıq, baş ağrısı və ya tərləmə ola bilər, lakin bir çox hallarda heç bir əlamət yoxdur.

Hiperparatiroidizmin əlamətləri (bəzən xroniki) xəstələrin 10-20%-də baş verir və hiperkalsemiya, nefrolitiaz, nefrokalsinoz və ya böyrək çatışmazlığını əhatə edir. Tez-tez diffuz hiperplaziya və ya paratiroid vəzilərinin çoxlu adenomaları olur.

ÇEN 2A ilə, klinik təzahürlərin olmaması ilə onların funksiyalarının bir qədər pozulması da mümkündür.

ÇEN 2A olan bəzi ailələrin üzvləri kürəklərarası nahiyədə və ya ətrafların ekstensor səthlərində qaşınma və papulalarla müşayiət olunan dəri amiloidozunu inkişaf etdirir. Hirçbrunq xəstəliyi xəstələrin 2-5% -ində aşkar edilir.

Diaqnostika:

- Klinik əlamətlər;
- Genetik testlər;
- Plazmada kalsiumun, paratiroid hormonunun və sərbəst metanefrinlərin və sidikdə katekolaminlərin serum səviyyəsinin təyini
- MRT və ya CT ilə feokromositomanın lokalizasiyası.

Xəstənin ailə üzvlərinin müayinəsi zamanı bir çox hal aşkarlanır. İkitərəfli feokromositoma və ya bu sindromun ən azı 2 xarakterik endokrin təzahürü olan xəstələrdə ÇEN 2A-dan şübhələnmək lazımdır. Diaqnoz genetik testlə təsdiqlənə bilər. Qalxanabənzər vəzinin medulyar xərçəngi hallarının yalnız 25%-i ailəvi olsa da, genetik testlər əgər xəstənin yaşı 35-dirsə, ikitərəfli və ya çoxmərkəzli şişi varsa və ya müsbət ailə tarixi varsa, inkişaf etmiş sporadik medullar tiroid xərçəngi nəzərdən keçirilməlidir; bəzi ekspertlər yeni diaqnoz qoyulmuş medulyar tiroid xərçəngi olan bütün xəstələrdə RET genində gametik mutasiyanın olması üçün genetik testin aparılmasını tövsiyə edirlər [21]. Feokromositoma asimptomatik ola biləcəyi üçün onun varlığını istisna etmək çətin ola bilər. Ən həssas analizlər qan plazmasında sərbəst metanefrinlərin və sidikdə fraksiyalaşdırılmış katekolaminlərin (xüsusilə epinefrin) ölçülməsidir. Feokromositoma lokalizasiyasını müəyyən etmək və üçün kompüter tomoqrafiyası və ya maqnit rezonans görüntüləmə istifadə olunur.

Hiperparatiroidizm diaqnozu hiperkalsemiya, hipofosfatemiya və paratiroid hormonunun səviyyəsində artıma görə qoyulur.

Ekran

ÇEN 2A xəstəsinin ailə üzvlərinin genetik skriningi hazırda seçilən diaqnostik testdir. Belə bir tədqiqatın mümkünlüyü erkən medulyar

tiroid xərçəngi üçün lazımsız biokimyəvi skrining etmişdir. Müəyyən bir RET mutasiyası həmçinin müəyyən fenotipik xüsusiyyətləri təklif edir, məsələn, medulyar tiroid xərçənginin aqressivliyi və klinik müalicə üçün vacib olan digər endokrinopatiyaların olması; lakin, diaqnoz zamanı daha yaşlı şəxslərdə və şişin daha yüksək mərhələsi kimi digər amillər xəstəliyin aqressivliyini daha çox proqnozlaşdırmağa bilər [22]. Antenatal diaqnoz üçün genetik testi, həmçinin amniyosintez ilə biopsiya da istifadə olunur.

Erkən uşaqlıq dövründən başlayaraq, bu xəstəliyi olan ailə üzvləri hiperparatiroidizm və feokromositoma üçün mütəmadi olaraq illik müayinədən keçməlidirlər. Hiperparatiroidizm üçün skrining həmçinin serum kalsium səviyyəsinin təyini əhatə edir. Feokromositoma üçün skrining simptomlar haqqında soruşmaq, ürəyin müayinəsi və qan təzyiqini ölçmək və laboratoriya testlərini əhatə edir.

Müalicə aşağıdakı kimi aparılır:

- Müəyyən edilmiş şişlərin cərrahi yolla çıxarılması
- Profilaktik tiroidektomiya.

Feokromositoma və ya hiperparatiroidizm və ya tiroid xərçəngi olan xəstələrdə feokromositoma, hətta asimptomatik olsa belə, ilkin olaraq çıxarılmalıdır, çünki onun olması digər cərrahi müdaxilələr zamanı ağırlaşma riskini xeyli artırır. Açıq laparotomiyadan daha az ağırlaşma dərəcəsi olan laparoskopik adenalektomiyaya üstünlük verilir. İkitərəfli feokromositomalar tez-tez rast gəlinəndiyi üçün bəzi xəstələr adrenal qoruyucu cərrahiyyədən faydalana bilər [23].

Medulyar tiroid xərçəngi üçün cərrahiyyə total tiroidektomiya və mərkəzi limfa düyünlərinin çıxarılmasını, həmçinin əməliyyatdan əvvəl görüntülemə ilə göstərildiyi təqdirdə əlavə limfadenektomiyanı əhatə etməlidir. Qalıq hadisələrin və ya təkrarlanan xəstəliyin əməliyyatdan sonrakı qiymətləndirilməsinə serum kalsitoninin səviyyəsinin ölçülməsi və boyun ultrasəsi, zəruri hallarda boyun və döş qəfəsinin KT və

ya MRT, sümük sintiqrafiyası və ya pozitron emissiya tomoqrafiyası daxil edilməlidir.

Qalxanabənzər vəzinin metastatik xərçənginin inkişafından sonra, tirozin kinaz inhibitorlarının, o cümlədən kabozantinib və vandetanibin istifadəsi progressiv olmayan sağqalma müddətini uzada bilər. Tiroid vəzinin metastatik medulyar xərçənginin müalicəsi üçün digər tirozin kinaz inhibitorlarının klinik sınaqları davam edir. Sitotoksik dərmanlar və radiasiya terapiyası ilə terapiyanın istifadəsi praktiki olaraq xəstənin ömrünü uzatmır, baxmayaraq ki, bəzən xəstəliyin gedişatını ləngidə bilər. Yerli residiv riski yüksək olan xəstələrdə, eləcə də tənəffüs yollarının obstruksiyası riski olan xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı adjuvant xarici şüa radiasiya terapiyası tövsiyə olunur. Bəzi tədqiqatlar immuno-terapiya (məsələn, şiş hüceyrəsi peyvəndləri, şiş hüceyrəsi transfektantları) və radioimmunoterapiya (məsələn, radioizotopla əlaqəli monoklonal antikorlar) ilə sağ qalma müddətini göstərmişdir.

Genetik testlər nəticəsində uşaqda RET gen mutasiyası aşkar edildikdə, profilaktik tiroidektomiya tövsiyə olunur. Xüsusi mutasiyanın növündən asılı olaraq, həyatın ilk aylarında profilaktik tiroidektomiya tövsiyə oluna bilər. MTC erkən tiroidektomiya ilə müalicə edilə və ya qarşısını ala bilər.

Psixoloji narahatlıq ÇEN 2 (çoxlu endokrin neoplaziya tip 2) olan xəstələrdə ümumi və xroniki görünür. Kondisioner faktorlar bunlardır: xəstəlik haqqında az məlumat, mutasiyaya malik uşaqların olması, əməliyyatların sayı və müşayiət olunan xəstəliklərin olması; təsirə məruz qalan şəxslərin müəyyən edilməsi və müalicəsi üçün psixoloji qiymətləndirmə tövsiyə olunur [24].

Van Wyk-Grombach sindromu (J. Van Wyk və M. Grubach) - birincili dekompensasiya olunmuş hipotiroidizmi olan uşaqlarda erkən yetkinlik (UEY) variantıdır. Bu vəziyyətdə PPR-nin inkişafı üçün ən çox ehtimal olunan mexanizm cinsi vəzilərdə FSH üçün əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlmiş TSH reseptorlarının stimullaşdırılması hesab olu-

nur ki, bu da TSH və FSH strukturunda eyni alfa subunitlərinin olması səbəbindən mümkün olur [25]. Ağır birincili hipotiroidizmin səbəb olduğu PPR ilk dəfə 1960-cı ildə Van Wyck və Grombach tərəfindən təsvir edilmişdir və hazırda Van Wyck-Grombach sindromu kimi tanınır [26].

Qızlarda UEY əlamətləri bunlardır:

- süd vəzilərinin böyüməsi, bəzən laktoreya və menarxl,
- yüksək TSH və prolaktinin səviyyəsi,
- LH və FSH-nin orta dərəcədə yüksək konsentrasiyası,
- yumurtalıqların kistozunun ultrasəs əlamətləri.

Oğlanlarda bu sindrom aşağıdakılarla xarakterizə olunur:

• androgenləşmənin heç bir simptomu olmayan və ya yüngül olan makroorxizm, TSH, prolaktin və gonadotrop hormonların konsentrasiyalarının əhəmiyyətli dərəcədə artması,

- pubertal dövrdə testosteronun səviyyəsi (adətən).

Əksər hallarda bu pozulmalar qalaktoreya ilə birləşir və prolaktinin səviyyəsinin artmasına (hiperprolaktinemiya hipoqonadizm sindromu və ya davamlı qalaktoreya-amenoreya sindromu) səbəb olur. Birincili hipotiroidizmi olan xəstələrdə bu sindromun olması Van Wyck-Hennes-Ross sindromu kimi tanınır. Birincili hipotiroidizmdə hiperprolaktinemiya hipotalamik tirotropin-relizinq hormonunun təsiri ilə əlaqələndirilir, onun sintezi tiroid hormonu çatışmazlığı şəraitində mənfi əks əlaqə mexanizmi ilə dəfələrlə artır. TRH təkcə TSH deyil, həm də prolaktinin ifrazını stimullaşdırmağa qadirdir. Bundan əlavə, hipotiroidizmdə hiperprolaktinemiyanın inkişafına prolaktin ifrazının əsas 11-ci hipotalamik inhibitoru olan dopamin çatışmazlığı kömək edir.

Hiperprolaktinemiya LH-nin siklik sərbəst buraxılmasının və cinsi vəzilərdə gonadotropinlərin qəbulunun pozulmasına gətirib çıxardır. Uzun müddətli hiperprolaktinemiya ikincil polikistik yumurtalıqların inkişafına kömək edir.

McCune-Olbrayt-Braytsev sindromu (OMIM 174800) komponentləri qəhvəyi rəngli ləkələr olan multisistem xəstəlikdir. südlü qəhvə, lifli skelet displaziyası, endokrin vəzilərin hiperfunksiyası (gonadalar, hipofiz somatotrofları, dölün adrenal korteksi, tiroid vəzi), həmçinin bir sıra digər orqanların patologiyaları (taxikardiya, xolestatik hepatit, mədə-bağırsaq traktının polipləri, intramüskülər poliplər) mədəaltı vəzinin şişi) [27, 28]. Sindrom nisbətən nadirdir (1:100,000 və 1:1,000,000 əhali).

Sindrom ilə MOB yanlış mutasiyalar daha tez-tez ümumi arg201 (mutasiyaların 95%-dən çoxu) və gnl227 (5%-dən az) iki amin turşusu qalıqlarında müəyyən edilir. Mutasiyalar Gs zülalının alfa alt bölməsinin GTPaz aktivliyinin itirilməsinə, hüceyrə reseptorunun daimi aktivləşməsinə və hüceyrə daxilində cAMP-nin nəzarətsiz formalaşmasına səbəb olur [29,30]. Bu hadisələr hiperfunksiya və dəridəki dəyişikliklərlə müşayiət olunan endokrinopatiyalardır [29]. Sümük toxumasında reseptorun daimi aktivləşməsi və cAMP-nin artıqlığı yetkin osteoblastlara, toxuma strukturlarına və kistalar şəklində məhv ocaqlarının əmələ gəlməsinə diferensiaslaşmaq qabiliyyətinə malikdir [31, 32, 33]. Fibröz displaziya yuxarı ətrafların deformasiyaları, aşağı ətrafların əyri deformasiyaları, kəllə sümüyünün deformasiyaları, hipofosfatemik raxit inkişaf ehtimalı ilə hiperfosfaturiya ilə müşayiət olunan patoloji sümük sınıqları ilə özünü göstərir [34]. Qızlarda MRD sindromunda periferik PPR-nin xarakterik xüsusiyyəti, genital traktndan qanlı axıntı ilə / və ya olmayan süd vəzilərinə artım şəklində PPR əlamətlərinin baş verməsinin gözlənilməz tezliyi ilə bağlı bir dəyişiklikdir [27,35,36]. MRD sindromu olan oğlanlarda makroorxidizm daha tez-tez digər PPR əlamətləri olmadan və testosteronda artım olmadıqda müşahidə olunur [27,36,37].

Adenilatsiklazanın hiperaktivliyi MRD sindromunda olan sistemlər həmçinin hipertiroidizm, akromeqaliya, Kuşinq sindromu və hipofosfatemik raxit kimi digər ekstraskletal təzahürlərə də səbəb olur [32].

GNAS geninin mutant allellərini ehtiva edən tirositlər avtonom aktivlik əldə edirlər ki, bu da tirotoksikozlu və ya tirotoksikozsuz multinodulyar zob şəklində tiroid dəyişikliklərinin inkişafına səbəb olur.

Klassik əlamətlər triadasının halları ilə yanaşı, atipik simptomlar və sindromun natamam formaları mövcuddur. Yaşla, sümük toxumasının patologiyası irəliləyir. Tezlikdə bir sümük patologiyasının inkişafı tam B Simptom kompleksini 30-40 dəfə üstələyir. Bədxassəli şişlər nadirdir (1%-dən az). Bir qayda olaraq, osteosarkomalar, xüsusilə RT, bəzən tiroid, testis və döş xərçəngi fonunda aşkar edilir.

Williams sindromu (WS) səbəb olduğu multisistem xəstəlikdir: 7-ci xromosomun uzun qolunun silinməsi. WS ilə bir sıra fenotipik xüsusiyyətlər (xarakterik "elf üz", şişkin dodaqlar və boğuc səs), davranış xüsusiyyətləri (həddindən artıq dostluq davranışı, zehni gerilik) və müxtəlif orqan və sistemlərin patologiyaları (supravalvular aorta stenozu, periferik ağciyər arteriyalarının stenozu), böyrəklərin inkişafında anomaliyalar qeyd olunur. WS-də endokrin pozulmalardan həyatın ilk illərində təzahür edən hiperkalsemiya C, hipotiroidizm, karbohidrat mübadiləsinin pozulması, 6-7 yaşlarında təzahür edən mərkəzi erkən cinsi inkişaf aiddir[38,39].

Cinsi disgenezi olan xəstələr (Şerşevski-Terner sindromu və ikinci cinsiyyət xromosomunun anomaliyaları ilə əlaqəli hiperqonadotropik hipoqonadizmin digər formaları) tez-tez tiroid vəzinin autoimmun patologiyası ilə birləşdirilir. Terner sindromu olan yetkin xəstələrin təxminən 50%-də AT-TPO və ATTG var. Onların 30%-də subklinik və ya aşkar hipotiroidizm inkişaf edir. Qreyves xəstəliyinə meyillilik X xromosomunda yerləşir [50].

ӘДӘБИҢҢАТ

1. Dumitrescu, A. M., Liao, X.-H., Best, T. B., Brockmann, K., & Refetoff, S. (2004). A Novel Syndrome Combining Thyroid and Neurological Abnormalities Is Associated with Mutations in a Monocarboxylate Transporter Gene. *The American Journal of Human Genetics*, 74(1), 168–175.
2. Vancamp, P., Demeneix, B. A., & Remaud, S. (2020). Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: Delayed or Permanent Hypomyelination? *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00283>.
3. Бардымова Татьяна Прокопьевна, Селиверстова Татьяна Геннадьевна, Ягельская Галина Павловна. (2018). Синдром Аллана–Херндона–Дадли (клинический случай). *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-14008>
4. Remerand, G., Boespflug-Tanguy, O., Tonduti, D., Touraine, R., Rodriguez, D., Curie, A., Perreton, N., Des Portes, V., Sarret, C., Afenjar, A., Burglen, L., Castellotti, B., Cuntz, D., Desguerre, I., Doummar, D., Estienne, M., Freri, E., Heron, D., ... Moutard, M. (2019). Expanding the phenotypic spectrum of Allan–Herndon–Dudley syndrome in patients with SLC 16A2 mutations. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(12), 1439–1447. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14332>.
5. Bauer, A. J. (2019). Triac in the treatment of Allan–Herndon–Dudley syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(9), 661–663. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30217-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30217-7).
6. Rimoin DL, Schimke RN. Genetic disorders of the endocrine glands. St. Louis: C.V. Mosby Co.; 1971. Stinckens C, Huygen PLM, Van Camp G, Cremers CW. Pendred syndrome redefined. Report of a new family fluctuating and

- pro-gressive hearing loss. *Advances in otorhinolaryngology*. 2002;61:131- 141.
7. Napiontek U, Borck G, Müller-Forell W, Pfarr N, Bohnert A, Keilmann A, Pohlenz J. Intrafamilial variability of the deafness and goiter phenotype in Pendred syndrome caused by a T416P mutation in the SLC26A4 gene. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(11):5347-5351.
 8. Stinckens C, Huygen PLM, Van Camp G, Cremers CW. Pendred syndrome redefined. Report of a new family fluctuating and pro-gressive hearing loss. *Advances in otorhinolaryngology*. 2002;61:131- 141.
 9. Luxon LM, Cohen M, Coffey RA, Phelps PD, Britton KE, Jan H, Trembath RC, Reardon W. Neuro-otological findings in Pendred syndrome. *International journal of audiology*. 2003;42(2):82-88.
 10. Merchant SN, Nakajima HH, Halpin C, Nadol JB, Lee DJ, Innis WP, Curtin H, Rosowski JJ. Clinical investigation and mechanism of air-bone gaps in large vestibular aqueduct syndrome. *Annals of otology, rhinology and laryngology*. 2007;116(7):532-541.
 11. Беникова Е.А., Бужневская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. Киев: Наукова думка; 1993.
 12. Madeo AC, Manichaikul A, Reynolds JC, Sarlis NJ, Pryor SP, Shawker TH, Griffith AJ. Evaluation of the thyroid in patients with hearing loss and enlarged vestibular aqueducts. *Archives of otolaryngology — head and neck surgery*. 2009;135(7):670-676. doi: 10.1001/archoto.2009.66
 13. Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, Namba A, Abe S, Usami S. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4)

- mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *European journal of human genetics*. 2003;11(12):916-922
14. Bizhanova A, Kopp P. Genetics and phenomics of Pendred syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322(1-2):83-90. doi: 10.1016/j.mce.2010.03.006
 15. Dossena S, Rodighiero S, Vezzoli V, Nofziger C, Salvioni E, Boccazzi M, Grabmayer E, Bottà G, Meyer G, Fugazzola L, Beck- Peccoz P, Paulmichl M. Functional characterization of wild-type and mutated pendrin (SLC26A4), the anion transporter involved in Pendred syndrome. *J Mol Endocrinol*. 2009;43(3):93-103. doi: 10.1677/JME-08-0175
 16. Rajvanshi S, Rai G, Philip R, Gupta KK. Kocher-Debre-Semel- 6. aigne syndrome. *Thyroid Research and Practice*. 2012;9(2):53-55. doi: 10.4103/0973-0354.96047.
 17. Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA, et al. Hypothyroid my- opathy: A peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016. doi: 10.1007/ s11154-016-9357-0
 18. Patney A, Pai KM, Sholapurkar AA. Kocher Debre Seme- laigne syndrome and associated orofacial aspects: report of a case. *J Oral Sci*. 2011;53(1):129-132
 19. Mehrotra P, Chandra M, Mitra MK. Kocher Debre Seme- laigne syndrome: regression of pseudohypertrophy of muscles on thyrox- ine. *Arch Dis Child*. 2002;86(3):224. PMC1719134
 20. Nandi-Munshi D, Taplin CE. Thyroid-related neurological disorders and complications in children. *Pediatr Neurol*. 2015; 52(4): 373-382. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.12. 005

21. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al: American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Обновленные рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association) по лечению медуллярного рака щитовидной железы. *Thyroid* 25(6):567–610, 2015.
22. Voss RK, Feng L, Lee JE, et al: Medullary thyroid carcinoma in MEN2A: ATA moderate- or high-risk RET mutations do not predict disease aggressiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 102(8):2807–2813, 2017.
23. Castinetti F, Qi XP, Walz AL, et al: Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: An international retrospective population-based study. *Lancet Oncol* 15(6):648–655, 2014.
24. Rodrigues KC, Toledo RA, Coutinho FL, et al: Assessment of depression, anxiety, quality of life, and coping in long-standing multiple endocrine neoplasia type 2 patients. *Thyroid* 27(5):693–706, 2017.
25. Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jan;80(1):276-9.
26. Van Wyk JJ, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism. An example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr.* 1960;57:416–35.
27. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):1–14.;

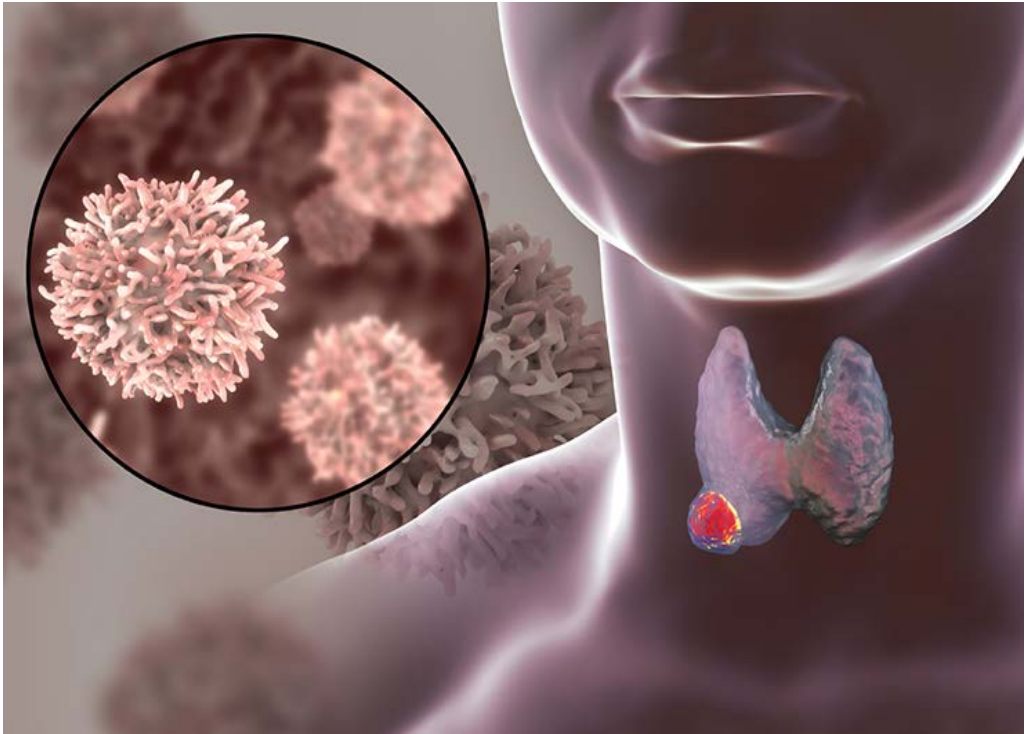
28. Wood L.D. et al. Patients with McCune-Albright syndrome have a broad spectrum of abnormalities in the gastrointestinal tract and pancreas // *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* 2017. Vol. 470, № 4. P. 391–400
29. Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives. *Current Osteoporosis Reports.* 2016;14(5): 178-186. <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0317-0>
30. Spencer T, Pan KS, Collins MT, Boyce AM. The Clinical Spectrum of McCune-Albright Syndrome and Its Management. *Hormone Research in Paediatrics.* 2019;92(6):347-356. <https://doi.org/10.1159/000504802>
31. Jia-Woei H. McCune-Albright Syndrome: Diagnosis and clinical course in eleven patients. *Pediatrics & Neonatology.* 2018;59:418-420. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.11.005>
32. Sung SH, Yoon HD, Shon HS, et al. A Case of McCune-Albright Syndrome with Associated Multiple Endocrinopathies. *Korean J Intern Med.* 2007; 22(1): 45. <https://doi.org/10.3904/kjim.2007.22.1.45>
33. Rajan R, Cherian KE, Asha HS, Paul TV. McCune Albright syndrome: an endocrine medley. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(7):e229141. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-229141>
34. Imel EA, Econs MJ. Fibrous dysplasia, phosphate wasting and fibroblast growth factor 23. *Pediatr Endocrinol Rev PER.* 2007 Aug;4 Suppl 4:434–9.
35. Foster CM, Ross JL, Shawker T, Pescovitz OH, Loriaux DL, Cutler GB Jr, et al. Absence of pubertal gonadotropin secretion in girls with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* (1984) 58:1161–5. doi: 10.1210/jcem-58-6-1161;

36. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:12;
37. Coutant R, Lumbroso S, Rey R, Lahlou N, Venara M, Rouleau S, et al. Macroorchidism due to autonomous hyperfunction of Sertoli cells and G(s)alpha gene mutation: an unusual expression of McCune-Albright syndrome in a prepubertal boy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Apr; 86(4): 1778–81.
38. Partsch CJ, Japing I, Siebert R, Gosch A, Wessel A, Sippell WG, Pankau R. Central precocious puberty in girls with Williams syndrome. *J Pediatr.* 2002 Sep;141(3):441-4
39. Pober B.R. Williams-Beuren syndrome. // *New Eng. J. Med.* 362: 239-252, 2010.
40. uazzi S., Price M., De Felice M. et al. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity // *EMBO J.* - 1990. - Vol. 9. - P. 3631-3639.
41. Pan Q., Li C., Xiao J. et al. In vivo characterization of the Nkx2.1 promoter/enhancer elements in transgenic mice // *Gene.* - 2004. - Vol. 331. - P. 73-82.
42. Willemsen M. A., Breedveld G. J., Wouda S. et al. Brain Thyroid-Lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene // *Eur. J. Pediatr.* - 2005. - Vol. 164. - P. 28-30.
43. Krude H., Schutz B., Biebermann H., von Moers A. et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonaryalterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency // *J. Clin. Invest.* - 2002. - Vol. 109. - P. 475-480.

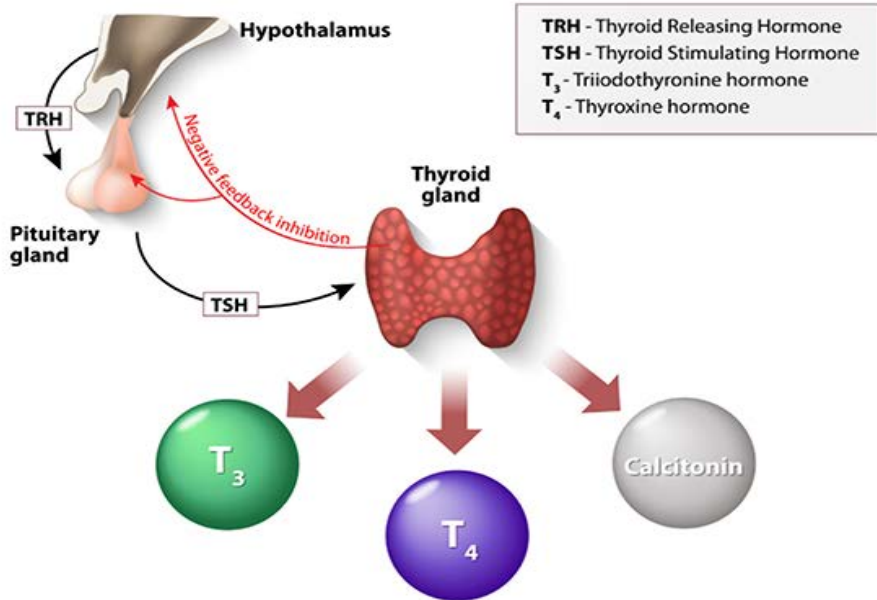
44. Friederich R. L. Benign hereditary chorea improved on stimulant therapy // *Pediatr. Neurol.* - 1996. - Vol. 14. - P. 326-327.
45. Gras D., Jonard L., Roze E. et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* - 2012. - Vol. 83. - P. 956-962.
46. Carre A., Szinnai G., Castanet M. et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case // *Hum. Mol. Genet.* - 2009. - Vol. 18. - P. 2266-2276.
47. Devriendt K., Vanhole C., Matthijs G., de Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 1317-1318.
48. Iwatani N., Mabe H., Devriendt K. et al. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure // *J. Pediatr.* - 2000. - Vol. 137. - P. 272-276.
49. Devos D., Vuillaume I., de Beedelievre A. et al. New syndromic form of benign hereditary chorea is associated with a deletion of TITF-1 and PAX-9 contiguous genes // *Mov. Disord.* - 2006. - Vol. 21. - P. 2237-2240.
50. Barbesino G, Tomer Y, Concepcion E, Davies TF, Greenberg DA (1998) Linkage analysis of candidate genes in autoimmune thyroid disease: 1. Selected immunoregulatory genes. International Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 83(5): 1580–1584.







THYROID HORMONES



L-Тироксин 50 Берлин-Хеми
L-Thyroxin 50 Berlin-Chemie
50 таблеток/Tabletten

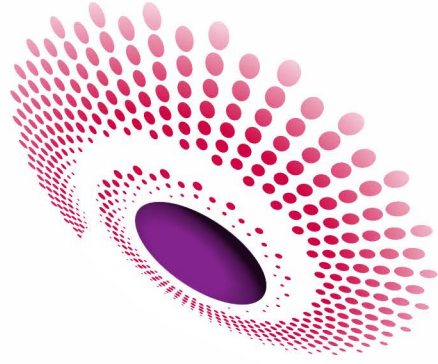
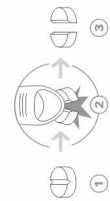
BERLIN-CHEMIE
MENARINI

L-Thyroxin 50 Berlin-Chemie

Levothyroxin-Natrium

50 Tabletten · Zum Einnehmen

Schilddrüsenhormon



Внимание! Лекарственные препараты могут иметь противопоказания. Пожалуйста, для большей безопасности проконсультируйтесь с лечащим врачом. Инструкция по применению находится в упаковке.

L-Тироксин 75 Берлин-Хеми
L-Thyroxin 75 Berlin-Chemie
100 таблеток / Tabletten

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

L-Thyroxin 75 Berlin-Chemie

Levothyroxin-Natrium

100 Tabletten · Zum Einnehmen

Schilddrüsenhormon



Внимание! В упаковке 100 таблеток. Срок годности 3 года. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C. Берлин-Хеми Менарини, Германия.

L-Тироксин 100 Берлин-Хеми
L-Thyroxin 100 Berlin-Chemie
100 таблеток / Tabletten

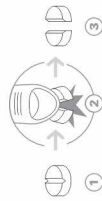
BERLIN-CHEMIE
MENARINI

L-Thyroxin 100 Berlin-Chemie

Levothyroxin-Natrium

100 Tabletten · Zum Einnehmen

Schilddrüsenhormon



Hersteller: Berlin-Chemie Menarini
Produktionsstätte: Berlin-Chemie Menarini
Lagerort: Berlin-Chemie Menarini

Pharmazeutisches Unternehmen
L-Тироксин 100 Берлин-Хеми
L-Thyroxin 100 Berlin-Chemie
100 таблеток / Tabletten

Çapa imzalanmışdır: 06.05.2023

Format : 70x100 1/16.

Fiziki çap vərəqi: 42.

Tiraj: 100 .

“CLASS PRINT” mətbəəsində çap olunmuşdur.

Ünvan: Bakı ş, Yasamal r, Mətbuat pr,22.

Mob.: +99455 555 99 07.

+99470 555 99 07

classprint.mmc@gmail.com



Əliyeva Tamfira Tamerlan qızı Bakı şəhərində ziyalı ailəsində anadan olub.

Hal-hazırda t.e.d. Əliyeva Tamfira Tamerlan qızı Azərbaycan Tibb Universitetində Endokrinologiya üzrə professor vəzifəsində çalışır.

Tədris Terapevtik Klinikasının Endokrinologiya şöbəsinin əməkdaşdır..

Azərbaycan Respublikasının əməkdar həkimidir.

100-dən çox elmi məqalənin müəllifidir.

Əliyeva Tamfira xanım həmçinin "Metabolizm" jurnalının baş redaktorudur.