

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА: МЕСТО КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЙОДА И ЛЕВОТИРОКСИНА

В.В. Фадеев

ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития”, Москва

В.В. Фадеев — доктор мед. наук, замдиректора Эндокринологического научного центра по научной работе, профессор кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова

Ключевые слова: щитовидная железа, зоб, йод, левотироксин.

Diagnostics and treatment of non-toxic goiter: the place of combined therapy with iodine and levothyroxine

V.V. Fadeyev

Federal Endocrinological Scientific Centre, Moscow

Key words: thyroid, goiter, iodine, levothyroxine.

Диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ) остается одним из наиболее частых заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в регионах, где не налажена эффективная массовая йодная профилактика. По данным Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) [1] Минздравсоцразвития распространенность ДЭЗ среди детей школьного возраста в различных регионах РФ составляет в среднем 41%, варьируя от 5,2 до 70%. Несмотря на некоторые противоречия в экстраполяции эпидемиологических нормативов тиреоидного объема у детей в клиническую практику и отсутствие длительных проспективных исследований катамнеза зоба, выявленного в детском возрасте, ситуация с распространенностью зоба у взрослых вряд ли существенно лучше. Более того, в соответствии с известными этапами патоморфоза эутиреоидного зоба (ЭЗ) [3] у взрослых в йододефицитных регионах следует ожидать высокую распространенность многоузлового зоба и функциональной автономии ЩЖ. Таким образом, проблема лечения ЭЗ, которой были посвящены многие публикации, в том числе и автора этой статьи [2], остается весьма актуальной. В этой статье хотелось бы прицельно обсудить различные методы консервативной терапии ЭЗ и проблемы послеоперационной профилактики рецидива узлового и многоузлового зоба.

Патогенез и патоморфоз эутиреоидного зоба

Современные подходы к лечению и профилактике зоба базируются на представлениях о его патогенезе. В настоящее время общепринято, что основной причиной ЭЗ является дефицит йода. Если быть более точным, то причинной ЭЗ является **дефицит йода в самой ЩЖ**, поскольку некоторые факторы (зобогенны) могут нарушать его поступление в тиреоциты. Кроме того, известны достаточно редко встречающиеся формы зоба, связанные с дефектом ряда ферментов и/или белков транспортных систем. В ряде случаев патогенез таких форм зоба тем или иным образом также связан с интратиреоидным дефицитом йода. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев причиной зоба является недостаточное поступление йода в организм. Так, в эндемичных регионах с дефицитом йода связано около 90–95% случаев увеличения ЩЖ, а у детей — до 99%.

Первое научное обоснование взаимосвязи зоба и дефицита йода было сделано ученым из США Д. Марином (D. Marine; 1880–1976). В 1917 г. он провел исследование, в котором продемонстрировал эффективность йодной профилактики среди девочек-подростков, проживающих в штате Огайо, в результате которой распространенность зоба уменьшилась с 20 до 5% [26]. При этом Д. Марин первым ус-

Таблица 1. Содержание йода в ЩЖ при ее различных гистологических изменениях

Гистологические изменения	Содержание йода, мг/г ткани ЩЖ
Норма	0,7–0,9
Коллоидный зоб	0,4–0,6
Начальные гиперпластические изменения	0,2–0,3
Гиперплазия	0,1–0,2
Выраженная гиперплазия при узловом зобе	Менее 0,1

тановил зависимость между объемом ЩЖ и содержанием в ней йода, а также описал гистологические изменения, характерные для эндемического зоба (табл. 1).

В то время было непонятно, каковы непосредственные механизмы формирования йододефицитного зоба. В дальнейшем, после описания регуляции ЩЖ гипоталамо-гипофизарной системой, а именно отрицательной обратной связи между продукцией ТТГ и T_4 , в экспериментах на животных было показано, что искусственно смоделированный абсолютный йодный дефицит приводит к повышению уровня ТТГ (гипотиреозу) и образованию зоба, кроме того, формированию зоба способствовало экзогенное введение ТТГ [5]. Таким образом, была выдвинута теория, согласно которой ТТГ не только стимулирует продукцию тиреоидных гормонов, но и обуславливает увеличение ЩЖ. В дальнейшем выяснилось, что у лиц, проживающих в регионе с умеренным дефицитом йода, уровень ТТГ не превышал или даже был ниже такового у лиц, не испытывающих йодный дефицит [15]. Тогда патогенез зоба при дефиците йода стали объяснять так называемым повышением чувствительности ЩЖ к эффектам ТТГ в условиях йодного дефицита или сенсибилизацией тиреоцитов к ТТГ [5]. До конца 80-х годов прошлого века эта концепция абсолютно доминировала и обуславливала основной и доминирующий подход к лечению зоба — супрессивную терапию, направленную на подавление эндогенной продукции ТТГ препаратами $L-T_4$. Поскольку до этого времени контролируемые исследования, изучавшие эффективность такой терапии, не проводились, на протяжении многих десятилетий целесообразность монотерапии $L-T_4$ как метода лечения зоба практически не подвергалась сомнению. Но уже первые рандомизированные исследования показали, что использование для лечения йододефицитного зоба препаратов йода было сопоставимо по эффективности с супрессивной терапией $L-T_4$ (табл. 2). В дальнейшем были продемонстрированы существенные преимущества комбинированной терапии йодом и $L-T_4$. Было отмечено, что препараты

йода, как в виде монотерапии, так и в виде комбинации, способствуют более стойкой нормализации объема ЩЖ [16].

Кроме того, эту концепцию подтвердили результаты экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, в которых были получены новые данные об ауторегуляции ЩЖ йодом и **аутокринными ростовыми факторами (АРФ)**. По современным представлениям повышение продукции ТТГ или повышение к нему чувствительности тиреоцитов в патогенезе йододефицитного зоба имеет второстепенное значение (рис. 1). Главную роль в этом плане играют АРФ, в частности инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа (ИРФ-1), эпидермальный ростовой фактор (ЭРФ) и фактор роста фибробластов (ФРФ), которые в условиях снижения содержания йода в ЩЖ оказывают мощное стимулирующее воздействие на пролиферацию тиреоцитов. **Основным физиологическим блокатором продукции АРФ является йод**, связанный с непредельными жирными кислотами (йод-лактоны). В экспериментальных работах было показано, что аутокринная продукция тиреоцитами ИРФ-1 может быть полностью блокирована йодом [18]. Более того, рост изолированных интактных фолликулов ЩЖ, содержащих достаточное количество йода, не удается простимулировать добавлением ТТГ [13], а при блокаде рецепторов ИРФ-1 специфическими антителами, **ТТГ не способен оказывать пролиферативные эффекты на тиреоциты** [24]. Приведенные факты отчетливо указывают на то, что сам ТТГ не является основным и прямым стимулятором пролиферации тиреоцитов, а при йодном дефиците этот эффект опосредован АРФ. Таким образом, подавление продукции ТТГ экзогенно вводимым $L-T_4$ **не предотвращает гиперпластические процессы в ЩЖ**, хотя достаточно эффективно блокирует гипертрофию тиреоцитов, что и лежит в основе эффективности $L-T_4$ в лечении зоба.

Клиническое значение эутиреоидного зоба

Эутиреоидный зоб классифицируется на основании макроскопических изменений ЩЖ, которые наиболее точно можно охарактеризовать при УЗИ ЩЖ, рассчитав ее объем и оценив размер узловых образований. Выделяют диффузный зоб (объем ЩЖ более 18 мл у женщин и менее 25 мл у мужчин), а также узловой, многоузловой и смешанный зоб. Диагностика ЭЗ подразумевает использование достаточно простых методов, доступных для широкой клинической практики. Наиболее просто обстоит дело с ДЭЗ, для диагностики которого достаточно определения уровня ТТГ и УЗИ ЩЖ; определение АТ-ТПО может помочь в дифференциальной диагнос-

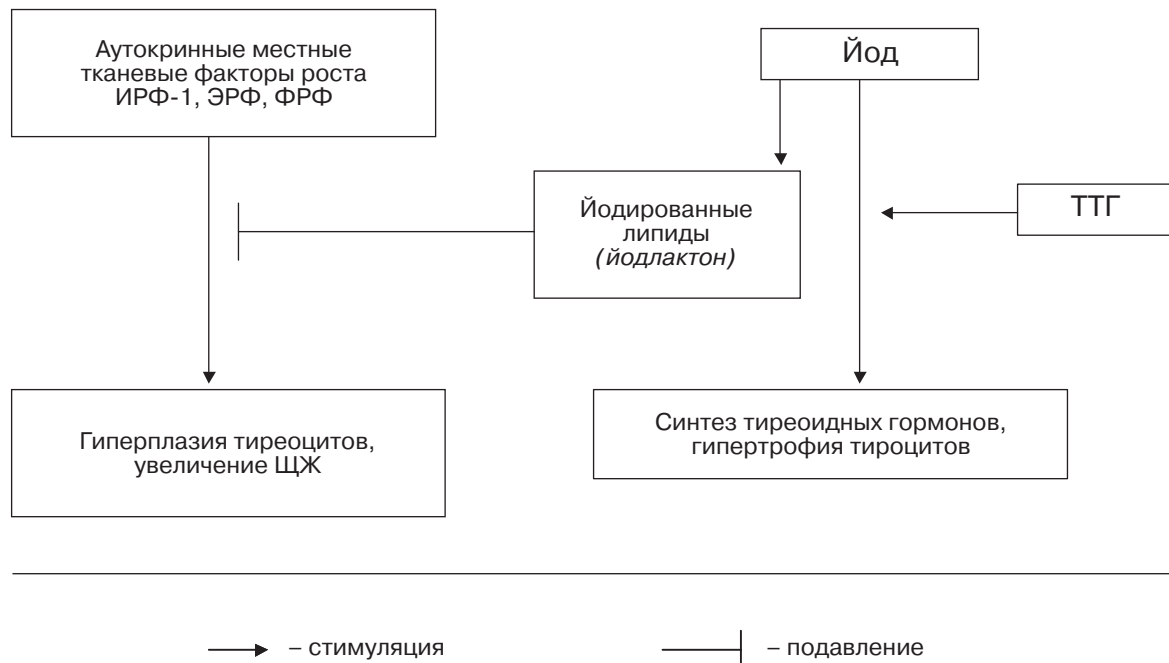


Рис. 1. Патогенез йододефицитного зоба.

тике с АИТ. При обнаружении в ЩЖ узловых образований дополнительно проводятся пункционная биопсия для исключения опухоли ЩЖ и скintiграфия для исключения функциональной автономии, что может существенным образом отразиться на подходах к лечению.

Прежде чем обсуждать лечение ЭЗ необходимо четко представлять, какое патологическое значение он имеет, то есть какую опасность несет для пациента. По современным представлениям патологическое значение ЭЗ заключается в следующем:

- 1) риск (небольшой) значительного увеличения ЩЖ со сдавливанием окружающих органов и формированием косметического дефекта;
- 2) риск прогрессирования процесса в соответствии с этапами естественного течения йододефицитного зоба (формирование узлового и многоузлового зоба);
- 3) риск развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза в отдаленном периоде;
- 4) значительное повышение затрат на диагностику и лечение отдаленных последствий зоба (пункционная биопсия, оперативное вмешательство, терапия радиоактивным йодом), притом что лечение ДЭЗ значительно дешевле.

С позиций общей патологии ДЭЗ можно расценить как **компенсаторную гипертрофию и гиперплазию ЩЖ, направленные на обеспечение организма тиреоидными гормонами в условиях дефицита йода**. Очень часто приходится сталкиваться с ошибочным представлением о том, что эутиреоидный (или как его час-

то называют нетоксический) зоб (уровень ТТГ и T_4 по определению в норме) сопровождается гипотиреозом или даже свидетельствует о нем. На самом же деле совершенно очевидно, что зоб, собственно, и формируется для того, чтобы предотвратить гипотироксинемию, и в условиях легкого и умеренного йодного дефицита ЩЖ хватает для этого компенсаторных возможностей. Но обеспечение организма тиреоидными гормонами в условиях йодного дефицита происходит ценой хронической гиперстимуляции ЩЖ. Последняя запускает цепь последовательных гиперпластических процессов и соматических мутаций в тиреоцитах, итогом которых является формирование функциональной автономии ЩЖ. Отдельные клетки ЩЖ оказываются более чувствительными к стимуляции АРФ, в результате чего получают преимущественный рост. Так формируется узловой и многоузловой ЭЗ. Далее в отдельных активно делящихся тиреоцитах начинают запаздывать репаративные процессы, в результате чего накапливаются мутации, среди которых наибольшее значение имеют так называемые активирующие. Дочерние клетки, несущие активирующие мутации, приобретают способность автономно, то есть вне регулирующих эффектов ТТГ, продуцировать тиреоидные гормоны. В настоящее время среди активирующих мутаций тиреоцитов наиболее известна мутация рецептора ТТГ, приводящая к его стойкой активации даже при отсутствии лиганда, а также мутация α -субъединицы Gs-белка каскада ТТГ-цАМФ, которая также стабилизирует его в активном состоя-

Таблица 2. Результаты клинических исследований, оценивающих различные схемы лечения эутиреоидного йододефицитного зоба

Автор	Пациенты		Терапия, в мкг в день			Уменьшение объема ЩЖ, %		
	число	возраст, лет	L-T ₄	KJ	L-T ₄ + KJ	L-T ₄	KJ	L-T ₄ + KJ
Schumm P., 1983	53	14–35	100	130	100 + 130	20		30
Olbricht T., 1985	39	18–63	100	500		28	22	
Leisner B., 1985	55	5–17		100			37	
Pfannenstiel P., 1988	74	28,1 ± 7,5	150		100 + 100	25		30
Hintze G., 1989	166	30–60	150	400	75 + 200	32	38	38
Hotze A., 1989	82	18–31	100		100 + 100	24		40
Einenkel D., 1992	30	13–15	100	150	50 + 100	42	52	51

Таблица 3. Сравнительная характеристика различных методов лечения эутиреоидного зоба

Монотерапия йодидом калия	Монотерапия L-T ₄	Комбинация йода и L-T ₄
1. Носит этиотропную и патогенетическую направленность	1. Носит патогенетическую направленность	1. Носит этиотропную и патогенетическую направленность
2. Компенсирует йодный дефицит	2. Быстрый эффект в плане редукции зоба	2. Компенсирует йодный дефицит
3. Предотвращает гиперпластические процессы в ЩЖ	3. Требуется подбора дозы	3. Предотвращает как гипертрофические, так и гиперпластические процессы в ЩЖ
4. Не требуется подбора дозы	4. Эффективна в любом возрасте	4. Максимально быстрое достижение эффекта в плане редукции зоба
5. Эффект по редукции зоба несколько отсрочен	5. Не предотвращает гиперпластические процессы в ЩЖ	5. Эффективна в любом возрасте
6. Эффективность снижается по мере увеличения возраста	6. Возможен рецидив зоба после отмены лечения	6. Отсутствует феномен отмены
		7. Требуется меньшей дозы L-T ₄ , чем в случае монотерапии

нии. Конечным этапом естественного морфогенеза йододефицитного зоба является узловой и многоузловой токсический зоб. Этот процесс занимает многие десятилетия, и, как следствие, узловой и многоузловой токсический зоб наиболее часто встречается у лиц пожилого возраста. В связи с этим одной из наиболее серьезных проблем легкого и умеренного йодного дефицита является высокая заболеваемость **многоузловым и узловым токсическим зобом** в старшей возрастной группе [23].

Консервативное лечение эутиреоидного зоба

На сегодняшний день разработано **три варианта консервативной терапии ЭЗ**: монотерапия препаратами йода, супрессивная терапия L-T₄ и комбинированная терапия йодом и L-T₄. Как уже можно было заключить из сказанного выше, супрессивная монотерапия L-T₄, по современным патогенетическим представлениям, не является лечением выбора при ДЭЗ. Другими словами, **препараты йода всегда должны быть частью комплексной терапии эндемического**

ЭЗ. Основные преимущества и недостатки обсуждаемых методов лечения представлены в табл. 3.

На I этапе лечения детям и подросткам, как правило, целесообразно назначение монотерапии йодидом калия в дозе 100–200 мкг в день. В контролируемых клинических исследованиях (табл. 2) было показано, что на фоне терапии йодом за первые 6 мес объем ЩЖ может уменьшиться примерно на 30%. Основными **преимуществами монотерапии** препаратами йода являются ее этиотропный характер (направлена на причину зоба), безопасность, отсутствие необходимости в подборе дозы и проведении частых гормональных исследований. К относительным недостаткам монотерапии йодом можно отнести то, что эффект развивается медленнее, чем при назначении терапии, в которую входит L-T₄. Кроме того, эффективность монотерапии йодом обратно пропорциональна возрасту, т. е. **у взрослых она менее эффективна**, чем у детей. Кроме того, как будет сказано ниже, монотерапия йодом недостаточно эффективна для профилактики послеоперационного рецидива зоба.

Основным преимуществом **монотерапии L-T₄** является ее эффективность и быстрота редукции объема ЩЖ за счет подавления гипертрофии тиреоцитов, в то время как основным недостатком служит высокая вероятность рецидива зоба после отмены препарата. Это связано с тем, что на фоне назначения только L-T₄ происходит уменьшение интратиреоидного содержания йода. В связи с этим отмена препарата сопровождается достаточно быстрым увеличением объема ЩЖ до исходного. Так, в часто цитируемом исследовании D. Einkenkel et al. [7] у подростков 13–15 лет изучались все три варианта лечения ДЭЗ. Уменьшение объема ЩЖ спустя 6 мес произошло во всех 3 группах: на фоне приема **100 мкг L-T₄** – с $14,1 \pm 4,2$ мл до $8,3 \pm 2,6$ мл, на фоне приема **150 мкг йода** – с $18,5 \pm 6,2$ мл до $8,8 \pm 2,7$ мл, а на фоне комбинации **100 мкг йода и 50 мкг L-T₄** – с $17,2 \pm 3,1$ мл до $8,3 \pm 2,0$ мл. Спустя 3 мес после прекращения лечения увеличение объема ЩЖ (до $11,3 \pm 2,5$ мл) произошло только в группе монотерапии L-T₄. Кроме того, на фоне терапии йодом и комбинации йода и L-T₄ по данным УЗИ произошло снижение показателей серой шкалы, что соответствует уменьшению размера фолликулов и содержания в них коллоида. Такие же результаты были получены в схожем по дизайну рандомизированном исследовании G. Hintze et al. [16], в которое вошли 166 пациентов с зобом. К тому же было показано, что степень редукции зоба напрямую коррелирует с его исходным размером, т. е. чем больше зоб, тем большей редукции объема ЩЖ можно ожидать (рис. 2). Феномен “отмены” демонстрирует и более позднее исследование группы G. Hintze et al. [17], которое также изучает 3 основных метода лечения зоба (рис. 3). Как показано на рис. 3, после отмены монотерапии L-T₄ объем ЩЖ быстро возвращается к исходному, чего не происходит на фоне терапии, которая подразумевала назначение йода – монотерапия или комбинация L-T₄.

Другим недостатком терапии L-T₄ является возможность развития медикаментозного тиреотоксикоза при передозировке. В связи с этим она требует контрольных определений уровня ТТГ, то есть дозу L-T₄ необходимо подбирать индивидуально. Целью терапии, в которую входит L-T₄, является **поддержание низконормального уровня ТТГ** (0,3–0,7 мЕд/л), что у взрослых, как правило, требует назначения около 50–100 мкг L-T₄.

Комбинированная терапия препаратами йода и левотироксина

Хорошо зарекомендовавшей себя в клинических исследованиях альтернативой монотерапии L-T₄ и монотерапии препаратами йода является их ком-

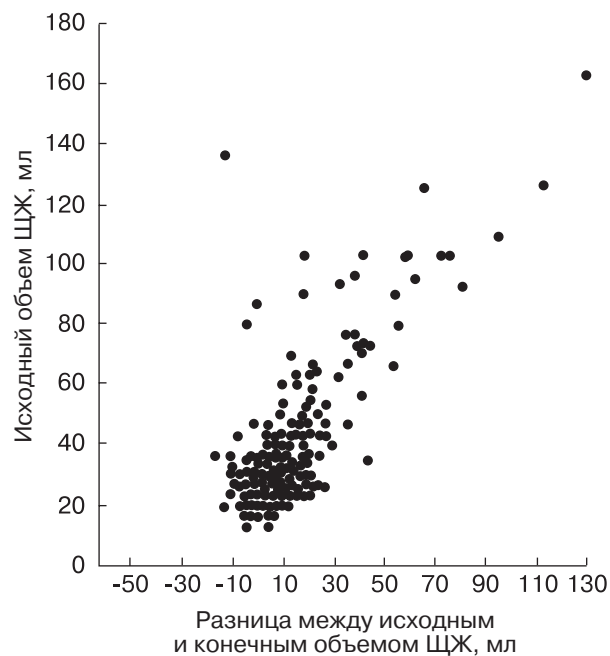


Рис. 2. Зависимость выраженности уменьшения объема зоба на фоне лечения от исходного объема ЩЖ [16].

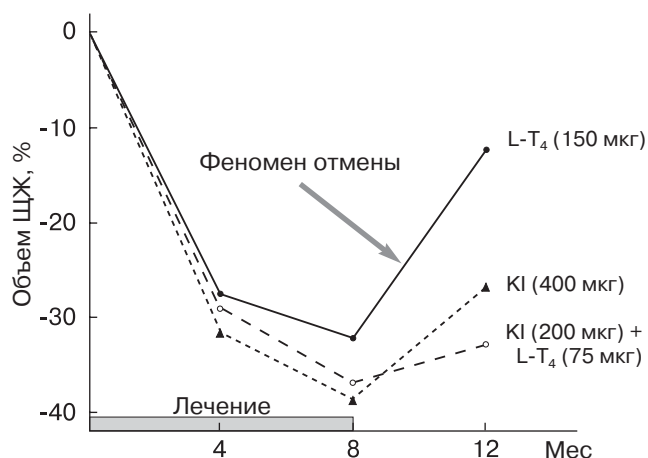


Рис. 3. Динамика объема ЩЖ на фоне трех вариантов лечения зоба [17].

бинированное назначение. Когда речь идет о комбинации L-T₄ с каким-либо препаратом или веществом, всегда в первую очередь возникает вопрос: не меняет ли это вещество биодоступность L-T₄. В отношении йода на этот вопрос можно ответить отрицательно: йодид калия, который входит в фиксированные комбинации с L-T₄, не изменяет биодоступность L-T₄, как это было показано в исследовании G. Foerster et al. и ряде других работ [11].

Вопреки представлениям о том, что назначение L-T₄ с подавлением продукции ТТГ приводит к снижению захвата йода ЩЖ, то есть один компонент терапии как бы мешает другому, на практике **эти компоненты оказывают синергичное действие на конечный результат – редукцию зоба**. Концепция конкуренции

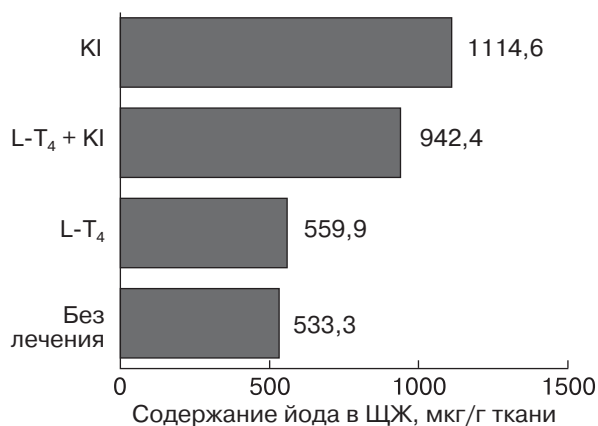


Рис. 4. Содержание йода в ткани ЩЖ, удаленной у пациентов, получавших различные варианты терапии эутиреоидного зоба [28].

йода и L-T₄ на уровне тиреоцита не получила подтверждения и в экспериментальных работах, изучавших интратиреоидное содержание йода на фоне различных вариантов терапии (рис. 4). Так по данным Н.Д. Röher и F.A. Horster [28], интратиреоидное содержание йода на фоне комбинированной терапии существенно не отличается от такового на фоне монотерапии препаратами йода. По результатам исследования В. Saller et al. [30] комбинированная терапия 100 мкг йода и 100 мкг L-T₄ по данным флюоресцентной сцингитрафии не способствует изменению интратиреоидного содержания йода. При этом следует заметить, что назначение в контрольной группе 500 мкг йода в день привело к увеличению содержания йода в ЩЖ, но перевод в дальнейшем этих пациентов на указанную комбинированную терапию привел к большей редукции объема ЩЖ, чем на фоне монотерапии такой большой дозой йода [30]. Тем не менее избыточное подавление продукции ТТГ большими дозами L-T₄, вероятно, не оправдано, тем более что, по данным М. Grussendorf [14], **корреляция**

между уровнем супрессии ТТГ и степенью редукции зоба практически отсутствует. В этом исследовании при сравнении монотерапии L-T₄ (n = 45) с комбинацией L-T₄ и 150 мкг йодида калия (n = 49) выяснилось, что на фоне лечения в обеих группах произошло сопоставимое уменьшение объема ЩЖ (16,8 и 18,5% соответственно), тем не менее на фоне комбинированной терапии существенно чаще, чем при монотерапии L-T₄, происходило снижение уровня ТТГ. Кроме того, на фоне монотерапии L-T₄ происходило постепенное повышение уровня ТТГ по мере лечения (рис. 5). Это свидетельствует, во-первых, о постепенном снижении эффективности монотерапии L-T₄ по мере увеличения длительности лечения, а во-вторых, о том, что **добавление к терапии йода снижает потребность в L-T₄.** В качестве комбинированной терапии в этом исследовании назначалась фиксированная комбинация, включающая одну таблетку 75–150 мкг L-T₄ и 150 мкг йода.

О синергичности эффектов йода и L-T₄ при назначении их в комбинации свидетельствуют результаты исследования Р. Pfannenstiel [27], в котором было показано, что на фоне комбинированной терапии происходит значимо больший регресс объема ЩЖ (-30,3%), чем на фоне монотерапии L-T₄ (-25,2%), при этом указанные различия появлялись уже через 3 мес от начала лечения и сохранялись через 6 и 9 мес (рис. 6).

Таким образом, **комбинированная терапия препаратами йода и L-T₄ обладает при лечении зоба наибольшей эффективностью.** Судя по всему, это связано с тем, что на ее фоне происходит **воздействие сразу на два ключевых патогенетических механизма формирования зоба:** йод оказывает антипролиферативный эффект, который опосредован снижением продукции тканевых факторов роста и подавлением гиперплазии тиреоцитов, в то время как L-T₄ подавляет продукцию ТТГ, предотвращая его гипертрофические эффекты на тиреоциты.

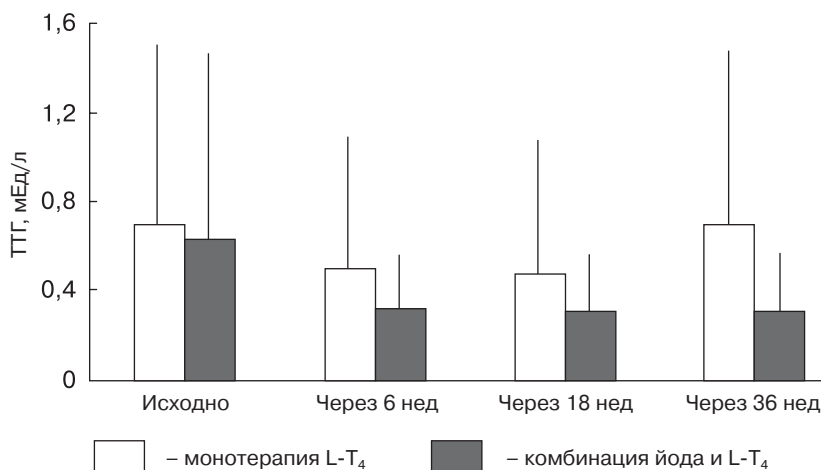
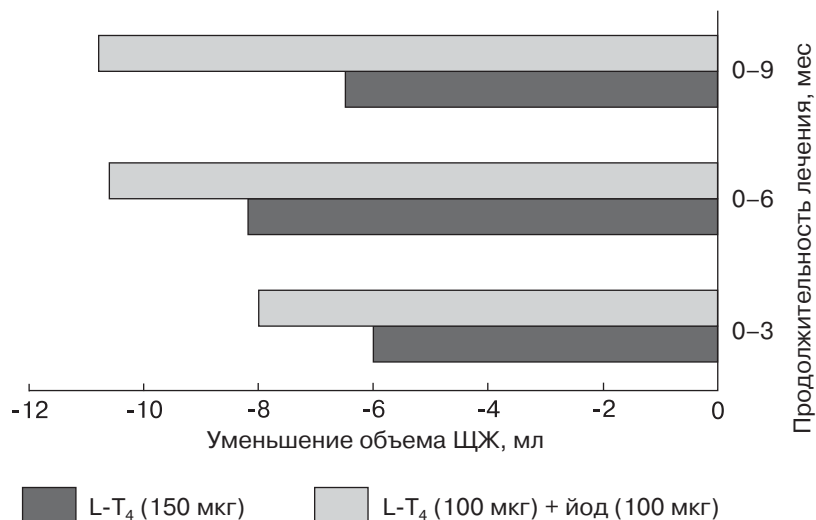


Рис. 5. Динамика уровня ТТГ на фоне двух вариантов лечения эутиреоидного зоба [14]. На фоне монотерапии L-T₄ происходит постепенное повышение уровня ТТГ, несмотря на прием одной и той же дозы препарата.

Рис. 6. Динамика объема ЩЖ на фоне двух схем лечения зоба [27].



Важно заметить, что эффект комбинированной терапии проявляется независимо от супрессии ТТГ, т. е. на ее фоне нет необходимости добиваться поддержания у пациента потенциально небезопасного субклинического тиреотоксикоза. В рандомизированном исследовании М. Kreyßl и соавт. [22] проводилось сравнение двух вариантов комбинированной терапии. 44 пациента (по 22 в каждой группе) с ДЭЗ получали фиксированную комбинацию 100 мкг L-T₄ и 100 мкг йодида калия или 75 мкг L-T₄ и 150 мкг йодида калия. Контрольные исследования, включая оценку интратиреоидного содержания йода, проводились через 3 и через 6 мес от начала терапии. В итоге было продемонстрировано одинаковую эффективность двух вариантов лечения в плане редукции зоба (рис. 7) и отсутствие различий между ними по интратиреоидному содержанию йода. Единственное отличие состояло в большей частоте подавления ТТГ на фоне комбинации 100 мкг L-T₄ и 100 мкг йода. Авторы делают вывод о том, что комбинация с меньшим содержанием L-T₄ более предпочтительна, поскольку столь же эффективна, но более безопасна для пациентов, так как реже сопровождается медикаментозным тиреотоксикозом. Такие же выводы позволило сделать схожее по дизайну более позднее исследование L.A. Hotze и К. Wegscheider [19], сравнивавшее две фиксированные комбинации йода и L-T₄ (100 + 100 и 150 + 75 мкг соответственно): отличий по степени редукции зоба между двумя препаратами выявлено не было (рис. 8).

Аналогичные данные были получены в рандомизированном исследовании В. Klemenz et al. [20]. В нем 105 пациентам с ЭЗ назначалась либо комбинация 150 мкг йода с индивидуально адаптированной дозой L-T₄, или фиксированная комбинация 100 мкг йода и 100 мкг L-T₄. В обеих группах объем ЩЖ спустя 12 нед лечения снизился примерно на 24%.

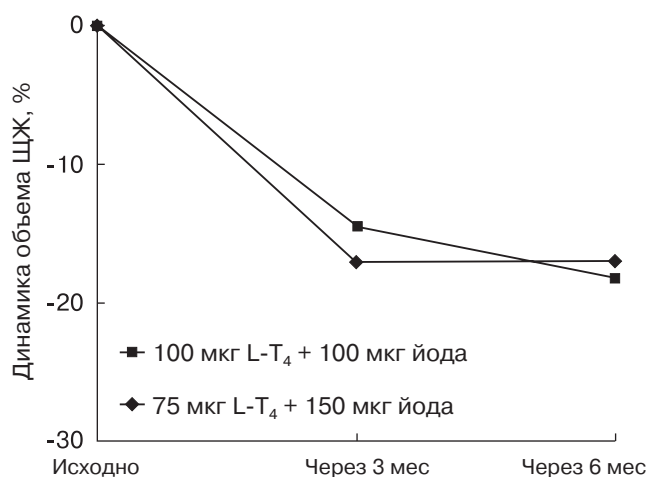


Рис. 7. Динамика объема ЩЖ на фоне двух вариантов комбинированной терапии зоба йодом и L-T₄ [22].

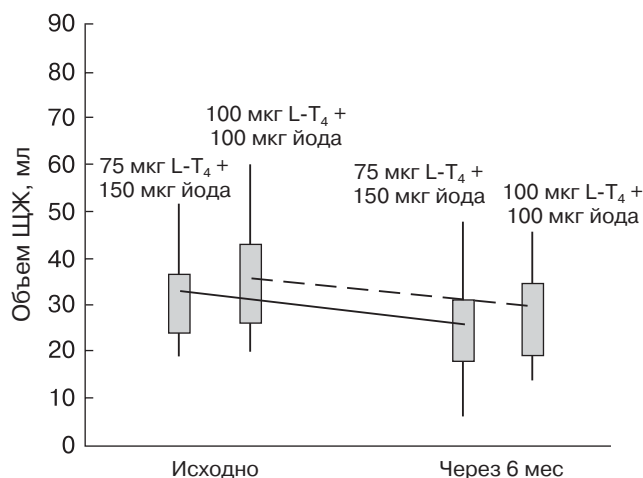


Рис. 8. Динамика объема ЩЖ на фоне двух вариантов комбинированной терапии зоба йодом и L-T₄ [19].

Суммируя результаты исследования, авторы делают вывод, что подбор дозы L-T₄ в рамках комбинированной терапии, исходя из расчета около 1,4 мкг/кг веса, часто приводит к передозировке, нередко с полным подавлением уровня ТТГ. В связи с этим было рекомендовано исходить из расчета 1,0 мкг/кг веса, т. е. назначать относительно меньшие дозы L-T₄. Схожее исследование, проведенное G. Foerster et al., опять же не выявило существенных различий фиксированной комбинации 100 мкг L-T₄ и 100 мкг йода по сравнению йодом (150 мкг) и различными дозами L-T₄ (75, 100 и 150 мкг), которые назначались в виде двух отдельных препаратов [10]. На мой взгляд, в ситуации, когда есть возможность выбора нескольких лекарственных форм, которые в одной таблетке комбинируют йод с разными дозами L-T₄, этот вопрос не является принципиальным. Более того, логично предположить, что когда речь идет об отдельных пациентах (а не о больших группах в рамках исследования), возможность индивидуального выбора гормонального компонента комбинированной терапии зоба в зависимости от веса пациента и, отчасти, от исходного уровня ТТГ, позволяет значительно снизить риск передозировки.

Таким образом, комбинированная терапия препаратами йода и L-T₄ на сегодняшний день является наиболее эффективным и относительно безопасным методом лечения ЭЗ. Это связано с тем, что **она направлена сразу на два патогенетических механизма его формирования**, не сопровождается феноменом отмены (рецидивом зоба) и ее эффективное ведение не требует назначения больших доз L-T₄, способствующих подавлению уровня ТТГ ниже нормы, что несет риск осложнений медикаментозного тиреотоксикоза.

Существует **два варианта назначения комбинации йода и L-T₄**. Первый вариант подразумевает исходное назначение монотерапии препаратами йода, а при отсутствии эффекта – добавление к йоду L-T₄. Такая схема больше всего подходит для лечения зоба у детей, поскольку именно у них можно ожидать достаточной эффективности монотерапии йодом.

Второй вариант подразумевает назначение комбинации йода и L-T₄ уже на I этапе лечения. Это **наиболее рациональный подход для лечения ДЭЗ у взрослых пациентов** [32] в связи тем, что монотерапия йодом в этом случае значительно менее эффективна. Подбор дозы осуществляется по гормональному компоненту, т. е. по L-T₄. Его доза должна быть такой, чтобы уровень ТТГ поддерживался **в низконормальном диапазоне (0,3–0,7 мЕд/л)**, но не был подавлен. Доза йода обычно выбирается исходя из суточной потребности в этом микроэлементе (100–200 мкг в день).

Комбинированная терапия может назначаться в виде двух разных препаратов, но наиболее просто и

удобно для пациента ее назначение **в виде одной таблетки с необходимой фиксированной комбинацией йода и L-T₄**. На фармацевтическом рынке многих европейских стран представлено достаточно много препаратов, содержащих сочетание различных доз L-T₄ с йодом, что позволяет индивидуализировать комбинированную терапию и таким образом сделать ее максимально безопасной.

Послеоперационная профилактика узлового зоба

Общая тенденция хирургии ЩЖ в последние десятилетия заключается в том, что если хирургическая операция на ЩЖ по поводу ЭЗ вообще предпринимается, то удаляется большая часть органа, после чего пациент получает заместительную терапию L-T₄. Таким образом, с одной стороны, речь идет о значительных ограничениях в показаниях к оперативному лечению, а с другой – к тому, что в тех ситуациях, когда операция действительно показана, чаще всего наиболее рационально оказывается проведение тиреоидэктомии. Наряду с этим отсутствие в нашей стране единых подходов к оперативному лечению заболеваний ЩЖ приводит к тому, что эндокринологи сталкиваются с пациентами, которым в одинаковых клинических ситуациях предпринимаются совершенно разные по объему операции. Чаще всего приходится сталкиваться с пациентами, которым была выполнена частичная резекция ЩЖ с оставлением того или иного объема тиреоидной ткани (тиреоидный остаток). Субтотальная или частичная резекция является в нашей стране самым частым хирургическим вмешательством на ЩЖ.

Рассматривая принципы профилактики послеоперационного рецидива узлового зоба после частичных резекций ЩЖ, прежде всего следует отметить, что **такая профилактика необходима**. На это указывает тот факт, что риск послеоперационного рецидива узлового зоба после частичных резекций ЩЖ достаточно высок и варьирует от 20 до 80% [12, 21]. Поскольку рецидив узлового зоба в тиреоидном остатке обусловлен активной пролиферацией тиреоцитов, то, исходя из сказанного выше о патогенезе йододефицитного зоба, можно предположить, что эффективным в плане предотвращения его рецидива может быть назначение препаратов йода. И действительно, в рандомизированном исследовании С. Carella et al. [6], в которое вошли 139 пациентов после резекции ЩЖ, было показано, что в том случае, когда терапия L-T₄ дополнялась йодом, спустя 12 мес у пациентов определялся меньший объем тиреоидного остатка, чем у получавших монотерапию L-T₄. Суммируя полученные данные, авторы делают выводы о том, что добавление йода улучшает результаты послеопера-

ционной терапии L-T₄, причем у пациентов как с большим, так и с малым объемом тиреоидного остатка. На фоне монотерапии L-T₄ удовлетворительных результатов в этой работе удалось достичь только у пациентов с подавленным уровнем ТТГ, тогда как эффективность комбинированной терапии и в этой ситуации не зависела от уровня ТТГ. Это опять же указывает на то, что комбинированная терапия не требует поддержания у пациента подавленного ТТГ без потери своей эффективности.

В рандомизированном исследовании J. Feldkamp и соавт. [9], в котором 107 пациентов наблюдались после резекции ЩЖ на протяжении 52 нед, было показано, что рецидивы могли возникать как на фоне монотерапии L-T₄, так и на фоне комбинированной терапии L-T₄ с йодом, но на фоне последней происходило существенно большее снижение уровня тиреоглобулина, который в данном случае можно рассматривать как маркер гиперстимуляции тиреоцитов, а его высокий уровень — как предиктор рецидива зоба.

Как уже неоднократно указывалось, гиперпластические процессы в ЩЖ, наиболее вероятно, развиваются по независимым от ТТГ механизмам. И действительно, по данным M. Rotondi et al. [29], вероятность рецидива узлового зоба после резекции ЩЖ несущественно зависела от поддерживавшегося уровня ТТГ на фоне различных (супрессивных, заместительных) доз L-T₄. По данным этого исследования вероятность рецидива преимущественно зависела от объема тиреоидного остатка. Таким образом, **монотерапия L-T₄ в различных дозах (даже супрессивных) не уменьшает вероятность рецидива узлового зоба, независимо от достигаемого на ее фоне уровня ТТГ.**

Преимущества комбинированной терапии в плане профилактики послеоперационного рецидива зоба были продемонстрированы и в проспективном исследовании P.M. Schumm-Draeger и соавт. [31], в котором у пациентов применили комбинацию 150 мкг йода и 75 мкг L-T₄. Полученные данные позволили сделать авторам следующие выводы:

1. У пациентов с большим тиреоидным остатком, который обеспечивал эутиреоидное состояние, на фоне комбинированной терапии происходило более выраженное уменьшение объема остаточной ткани ЩЖ, чем на фоне монотерапии йодом (200 мкг).
2. У пациентов с послеоперационным гипотиреозом на фоне комбинированной терапии также происходил более выраженный регресс объема остаточной тиреоидной ткани, чем на фоне монотерапии L-T₄.

Последний момент требует более детального обсуждения. Действительно, после резекции ЩЖ, несмотря на сохранение тиреоидного остатка того или иного объема, у многих пациентов развивается **пос-**

леоперационный гипотиреоз. В ситуации, когда была предпринята тиреоидэктомия, гипотиреоз развивается в 100% случаев, и при этом у пациента отсутствует тиреоидный остаток и все наблюдение подразумевает оценку уровня ТТГ на фоне заместительной терапии L-T₄. В случае резекции ЩЖ, помимо необходимости компенсации гипотиреоза L-T₄, у пациента нужно периодически контролировать состояние оставшейся части ЩЖ при помощи УЗИ, поскольку **развитие послеоперационного гипотиреоза не исключает возможность рецидива узлового зоба в тиреоидном остатке.** В такой ситуации опять же наиболее рационально назначение комбинированной терапии L-T₄ и йодом. В этой ситуации L-T₄ будет компенсировать послеоперационный гипотиреоз, а йод будет способствовать профилактике рецидива зоба. Как и в случае лечения зоба, на фоне комбинированной терапии уровень ТТГ рекомендуется поддерживать в низконормальном диапазоне.

Таким образом, на сегодняшний день алгоритм лечения и профилактики послеоперационного рецидива узлового зоба во многом исходит из объема оставшейся тиреоидной ткани, который оценивается при помощи УЗИ [8]. В нашей модификации он представлен на рис. 9. Наиболее прост этот алгоритм в ситуации, когда пациенту предпринята **тиреоидэктомия** (предельно субтотальная резекция), которая приводит к развитию гипотиреоза, при этом рецидив узлового зоба невозможен. В этом случае пациенту назначается L-T₄ под контролем уровня ТТГ, при этом в других методах исследования необходимости нет.

Если **объем тиреоидного остатка достаточно велик**, чтобы поддерживать эутиреоидное состояние (обычно около 10 мл), пациенту может быть назначена монотерапия препаратами йода в дозе около 200 мкг в день. Хотя, в соответствии с приведенной выше работой, комбинированная терапия L-T₄ и йодом имеет определенные преимущества и в этой ситуации. В том случае, если на фоне монотерапии йодом, по мере наблюдения, со временем выявляется повышение уровня ТТГ (развивается субклинический гипотиреоз) или при УЗИ выявляется прогрессирующее увеличение размера ЩЖ (рецидив зоба), лечение **дополняется L-T₄** с целью поддержания уровня ТТГ в интервале 0,3–0,7 мМЕ/л.

Если у пациента после операции развивается **гипотиреоз** (даже субклинический с небольшим повышением уровня ТТГ) и **при этом ЩЖ удалена не полностью** (тиреоидный остаток около 3–10 мл), ему рекомендуется назначение комбинированной терапии препаратами йода и L-T₄. В данном случае L-T₄ назначается для заместительной терапии L-T₄, а йод, подавляя пролиферативные процессы в тиреоидном остатке, обеспечивает профилактику рецидива узло-

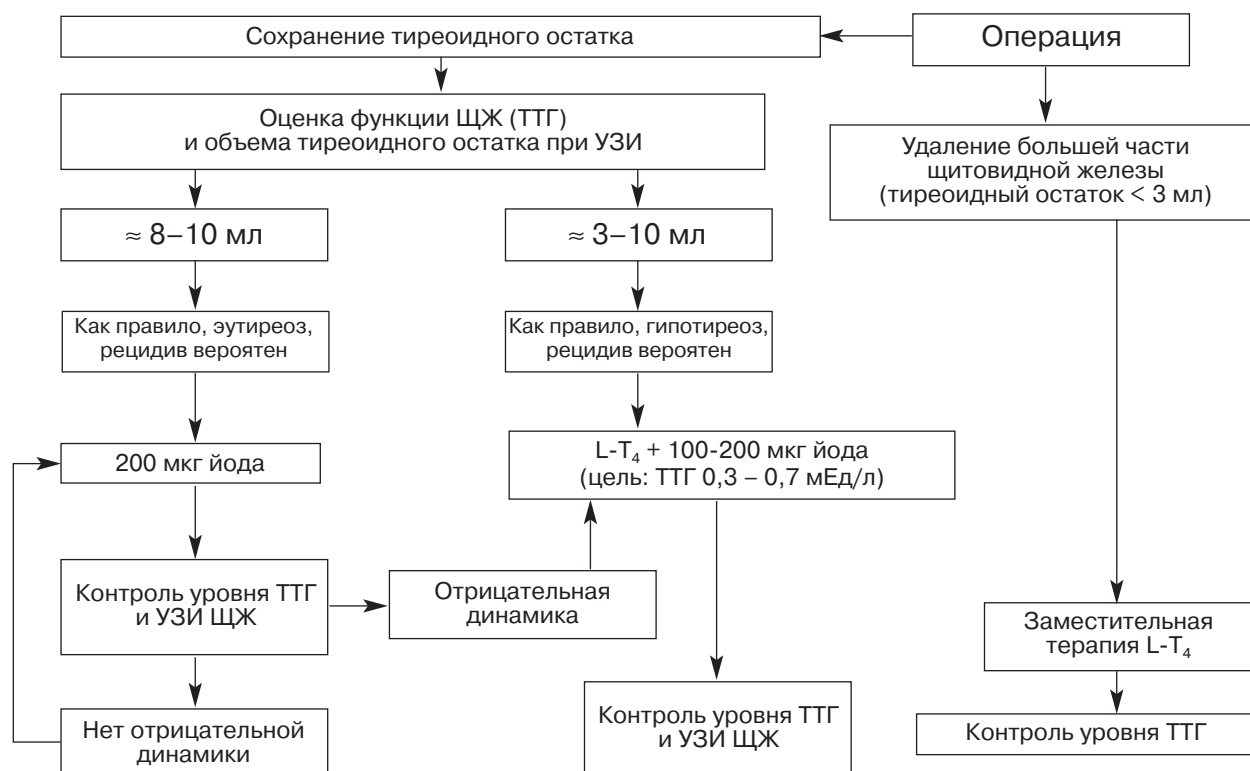


Рис. 9. Послеоперационная профилактика рецидива узлового зоба.

вого зоба. Комбинированная терапия подразумевает либо назначение отдельно двух препаратов, либо, что значительно более удобно для пациента, фиксированных комбинаций йода и L-T₄ в одной таблетке.

Заключение

Диффузный эутиреоидный зоб является наиболее частым заболеванием ЩЖ в регионах йодного дефицита. Формирование зоба в дальнейшем несет повышенный риск развития узловых образований и функциональной автономии ЩЖ, наиболее опасным последствием которой является тиреотоксикоз. Для медикаментозного лечения зоба в настоящее время могут использоваться три основных метода: монотерапия препаратами йода (100–200 мкг/сут), монотерапия L-T₄ (с целью подавления эндогенной продукции ТТГ) и комбинация йода и L-T₄. По данным многих контролируемых исследований наиболее эффективным методом лечения зоба является комбинация йода и L-T₄, поскольку при ее назначении происходит воздействие сразу на два основных патогенетических механизма формирования зоба: йод, блокируя синтез тканевых факторов роста, обуславливает подавление гиперпластических процессов в ЩЖ, а L-T₄, снижая продукцию ТТГ, препятствует гипертрофии тиреоцитов. Указанная комбинация, кроме того, рассматривается как лечение выбора у пациентов, после резекции ЩЖ по поводу ЭЗ.

В данном случае L-T₄ рекомендуют с целью заместительной терапии гипотиреоза, а комбинированное назначение йода, за счет подавления гиперпластических процессов, обеспечивает профилактику послеоперационного рецидива узлового зоба в тиреоидном остатке. Наиболее удобным вариантом ведения комбинированной терапии является назначение фиксированных комбинаций йода и L-T₄ в одной таблетке.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Дефицит йода – угроза развитию и здоровью детей России (Национальный доклад). М.: ЮНИСЕФ, 2006.
2. Фадеев В.В. Эутиреоидный зоб. Патогенез, диагностика, лечение // Клиническая тиреология. 2003. №1. С. 3–13.
3. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Издательский дом "Видар-М", 2005.
4. Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C., Stone K.L. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone // Ann. Intern. Med. 2001. V. 134. P. 561–568.
5. Bray G.A. Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin // J. Clin. Investigation. 1968. V. 47. P. 1640–1647.
6. Carella C., Mazzotti G., Rotondi M. et al. Iodized salt improves the effectiveness of L-thyroxine therapy after surgery for nontoxic goitre: a prospective and randomized study // Clin. Endocrinol. 2002. V. 57. P. 507–513.

7. Einkenkel D., Bauch K.H., Benker G. Treatment of juvenile goitre with levothyroxine, iodide or a combination of both: the value of ultrasound grey-scale analysis // *Acta Endocrinol.* 1992. V. 127. P. 301–306.
8. Feldkamp J., Röher H.D., Scherbaum W.A. Rezidivprophylaxe und medikamentöse Therapiestrategien nach Operationen an der Schilddrüse // *Dtsch. Dräteblatt.* 1998. Bd 95 (Ht 38). S. A-2324–2328.
9. Feldkamp J., Seppel T., Becker A. et al. Iodide or L-thyroxine to prevent recurrent goiter in an iodine-deficient area: prospective sonographic study // *Wld J. Surg.* 1997. V. 21. P. 10–14.
10. Foerster G., Hansen C., Mairsch F. et al. Bioequivalence of a combination of levothyroxine and iodine in comparison with levothyroxine only. A controlled double-blind study of bioavailability // *Med. Klin. (Munich).* 1998. V. 15. P. 401–406.
11. Foerster G., Krummenauer F., Hansen C. et al. Individually dosed levothyroxine with 150 micrograms iodide versus 100 micrograms levothyroxine combined with 100 micrograms iodide. A randomized double-blind trial // *Dtsch. Med. Wschr.* 1998. V. 29. P. 685–689.
12. Fritsche H. Die resezierte Struma: Diagnose, Rezidivprophylaxe, Therapie // *Acta. Med. Austr.* 1986. V. 13 (Suppl. 34). P. 2–38.
13. Gärtner R., Greil W., Demharter R., Horn K. Involvement of cyclic AMP, iodide and metabolites of arachidonic acid in the regulation of cell proliferation of isolated porcine thyroid follicles // *Molec. Cell. Endocrinol.* 1985. V. 42. P. 145–155.
14. Grussendorf M. Therapy of euthyroid iron deficiency goiter. Effectiveness of a combination of L-thyroxine and 150 micrograms iodine in comparison with mono-L-thyroxine // *Med. Klin.* 1996. V. 15. P. 814.
15. Gutekunst R., Smolarek H., Hasenpusch U. et al. Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden // *Acta. Endocrinol.* 1986. V. 112. P. 494–501.
16. Hintze G., Emrich D., Köbberling J. Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial // *Eur. J. Clin. Invest.* 1989. V. 19. P. 527–534.
17. Hintze G., Koebberling J. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both // *Thyroidol.* 1992. V. 4. P. 37–40.
18. Hofbauer L.C., Rafferzeder M., Janssen O.E., Gärtner R. Insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid expression in porcine thyroid follicles is regulated by thyrotropin and iodine // *Eur. J. Endocrinol.* 1995. V. 132. P. 605–610.
19. Hotze L.A., Wegscheider K. Comparative study with 2 L-thyroxine-iodide combinations. Iodine deficient goiter can be decreased also with less thyroxine // *MMW Fortschr. Med.* 2002. V. 144. P. 53.
20. Klemenz B., Foerster G., Wieler H. et al. Combination therapy of endemic goiter with two different thyroxine/iodine combinations // *Nuklearmedizin.* 1998. V. 37. P. 101–106.
21. Kologlu S., Baskal N., Kologlu L.B. The value of thyroxine in the suppressive therapy of euthyroid nodules and in the prevention of post-thyroidectomy recurrences // *Rom. J. Med.* 1988. V. 26. P. 89–98.
22. Kreißl M., Tiemann M., Haenscheid H. et al. Comparison of the effectiveness of two different dosages of levothyroxine-iodide combinations for the therapy of euthyroid diffuse goiter // *Dtsch Med. Wschr.* 2001. V. 126. P. 227–231.
23. Laurberg P., Nyhr S.B., Pedersen K.M. et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency // *Thyroid.* 2000. V. 10. P. 951–963.
24. Maciel R.M., Moses A.C., Villone G. et al. Demonstration of the production and physiological role of insulin-like growth factor II in rat thyroid follicular cells in culture // *J. Clin. Invest.* 1988. V. 82. P. 1546–1553.
25. Marine D. The pathogenesis and prevention of simple or endemic goiter // *JAMA.* 1935. V. 104. P. 2334.
26. Marine D., Kimball O.P. Prevention of simple goiter in man // *Arch. Intern. Med.* 1920. V. 25. P. 661–672.
27. Pfannenstiel P. Therapie der endemischen Struma mit Levothyroxin und Jodid. Ergebnisse einer multizentrischen Studie // *Dtsch. Med. Wschr.* 1988. V. 113. P. 326–331.
28. Röher H.D., Horster F.A. Therapie einer Funktionsstörung nach Schilddrösenoperation // *Dtsch. Med. Wschr.* 1986. Bd. 111. S. 674–676.
29. Rotondi M., Amato G., Del Buono A. et al. Postintervention serum TSH levels may be useful to differentiate patients who should undergo levothyroxine suppressive therapy after thyroid surgery for multinodular goiter in a region with moderate iodine deficiency // *Thyroid.* 2000. V. 10 P. 1081–1085.
30. Saller B., Hoermann R., Ritter M.M. et al. Course of thyroid iodine concentration during treatment of endemic goitre with iodine and a combination of iodine and levothyroxine // *Acta Endocrinol. (Copenh).* 1991. V. 125. P. 662–667.
31. Schumm-Draeger P.M., Encke A., Usadel K.H. Optimal recurrence prevention of iodine deficiency related goiter after thyroid gland operation. A prospective clinical study // *Internist (Berl).* 2003. V. 44. P. 420–426, 429–432.
32. Schumm-Draeger P.M. Drug therapy of goiter. Iodine, thyroid hormones or combined therapy // *Inn. Med.* 1993. V. 48 P. 592–598.