

ФОКАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

И.Т. Мартиросян, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина

ГУ Эндокринологический научный центр (директор — академик РАМН и РАН И.И. Дедов)

Для оценки эффективности физиологических доз йода (200 мкг) в отношении фокальных изменений было проведено клиническое исследование, в которое вошли пациентки с фокальными изменениями щитовидной железы (ЩЖ). Основную группу составили 29 пациенток с нормальным объемом ЩЖ, получающие йодид калия. В группу контроля вошли 27 пациенток, находящиеся на динамическом наблюдении. Третью группу составили 13 пациенток с объемом ЩЖ более 18 мл, получающие йодид калия (200 мкг). Обследование пациенток с фокальными изменениями ЩЖ включало изучение тиреоидного статуса: УЗИ ЩЖ, определение ТТГ и антител к ТПО исходно, через 6 и 12 мес. Срок наблюдения за каждой пациенткой составил 12 мес. Физиологическая доза йода, рекомендованная с профилактической целью, препятствует росту уже существующих фокальных зон в ткани ЩЖ, но не приводит к их полной регрессии; предупреждает появление новых очаговых изменений в ткани ЩЖ; нормализует объем ЩЖ у пациентов с фокальными зонами и диффузным эутиреоидным зобом; не влияет на уровни ТТГ и антител к ТПО у лиц с фокальными зонами в ткани ЩЖ.

Focal Lesions of Thyroid Gland: efficacy of individual Iodine Prophylaxis

I. Martirosyan, N. Masurina, E. Troshina

Endocrinological Research Centre of Russian Federation, Moscow

To determine the effectiveness of potassium iodide (200 mkg) to focal changes there was a clinical study taken. Only the patients with focal changes in thyroid were included. The main group was represented with 29 patients with normal thyroid volume and took potassium iodide. 27 patients were included into the group under control and underwent dynamic examination. The third group was consisted of 13 patients with thyroid goiter and getting potassium iodide (200 mkg). The examination of the patient with focal changes of thyroid was suspected to check thyroid status: thyroid ultrasound study, TSH serum level and antibodies to TPO at the beginning, in six months and in 12 months. Follow-up period for each patient was 12 months. Physiological iodine dose recommended with the aim of prophylaxis was apt to prevent the growth of the existent focal changes in thyroid tissue but not led to their full regression; prevent new focal changes in thyroid tissue; normalize thyroid volume in patients with thyroid goiter; do not influence on TSH levels and antibodies to TPO in patients with focal changes in thyroid tissue.

Введение

Уровень развития современной медицины, в частности усовершенствование ультразвуковых методов диагностики, качество которых позволяет получить плоскостное изображение срезов ЩЖ, сопоставимое с анатомическим, позволяет выявлять в ткани этого органа даже мельчайшие образования (2–3 мм) [1, 7]. Как правило, эти изменения существуют бессимптомно. Однако простота проведения УЗИ ЩЖ, его доступность и высокая распространенность тиреоидной патологии в популяции привели к частому использованию этого метода и тем самым к увеличению числа пациентов с наличием очаговой патологии.

Большинство ведущих эндокринологов, как отечественных, так и зарубежных, считают такие изменения клинически незначимыми, не требующими дополнительных методов исследования и лечения [1, 4, 5, 7–9]. Однако известно, что на структуру тиреоидной патологии большое влияние оказывает уровень йодной обеспеченности. Так, высокая частота узлового и диффузно-узловатого эутиреоидного зоба во многом определяется йодным дефицитом, который имеет место практически на всей территории России [2]. В таком случае логично предположить, что фокальные изменения — один из начальных этапов формирования МУЗ, и назначение йодида калия в профилактической дозе представляется

методом, препятствующим развитию узловых форм зоба. Тем не менее вопрос о роли препаратов йода в лечении фокальных изменений недостаточно разработан.

Принимая во внимание, что йодный дефицит — один из основных ведущих запускающих механизмов, нами было высказано предположение, что назначение профилактических доз йода для восполнения его недостатка приведет к торможению процесса пролиферации.

С целью оценки эффективности препаратов йода в отношении фокальных изменений было проведено клиническое исследование, в которое вошли пациентки с наличием очаговых изменений диаметром менее 1 см, проживающие в Москве, то есть в регионе с легким йодным дефицитом [2]. Исследование было выполнено при поддержке фармацевтической компании “Берлин-Хеми”.

Материал и методы

Для проведения рандомизированного проспективного исследования были осуществлены выборки женщин с фокальными изменениями ЩЖ. Пациентки, которые активно обращались или направлялись на прием в ГУ ЭНЦ РАМН, а также те, кто наблюдался у эндокринологов по поводу заболеваний ЩЖ и/или другой эндокринной патологии, в исследование не включались. После первоначального обследования все пациентки были разделены на три группы.

1-я группа: пациентки с объемом ЩЖ, не превышающим 18 мл, получающие 200 мкг йодида калия. Данная группа исходно включала 30 человек. Но одна пациентка в связи с беременностью была исключена из исследования ($n = 29$).

2-я группа: пациентки с объемом ЩЖ, не превышающим 18 мл, не получающие йодид калия, составили контрольную группу. Данная группа также исходно включала 30 женщин, но 2 пациентки на одном из этапов отказались от исследования. Одна пациентка также была исключена по причине беременности ($n = 27$).

3-я группа: пациентки с объемом ЩЖ, превышающим 18 мл, получающие 200 мкг йодид калия. Исходно группа включала 15 пациенток, но в процессе исследования 2 пациентки отказались продолжать участие в нем ($n = 13$).

Формирование всех выборок осуществлялось с применением таблицы случайных чисел. При этом выборки формировались на основе данных скринингового исследования. Критериями включения в исследование явились следующие признаки:

1) наличие по данным УЗИ очаговых изменений менее 1 см в диаметре;

2) пол: женский;

3) возраст: 18–45 лет;

4) отсутствие в анамнезе данных о патологии ЩЖ и/или о получении препаратов тиреоидных гормонов и препаратов йода в течение последних 6 мес;

5) отсутствие повышения уровня антител к ТПО;

6) уровень ТТГ в пределах нормы.

Обследование пациенток с фокальными изменениями ЩЖ включало изучение тиреоидного статуса: УЗИ ЩЖ; определение ТТГ и антител к ТПО исходно, через 6 и 12 мес. Срок наблюдения за каждой пациенткой составил 12 мес.

Лабораторные и инструментальные методы

Ультразвуковое исследование ЩЖ проводилось с использованием ультразвукового сканера Hewlett Packard Image Point НХ датчиком с переменной частотой 10 МГц с полем зрения 3,5 см в режиме реального времени по стандартному протоколу с указанием размеров и структуры ЩЖ, а также размеров, локализации и структуры фокальных изменений и узлов. Объем щитовидной железы рассчитывался по формуле:

$$[(ШП \times ДП \times ТП) + (ШЛ \times ДЛ \times ТЛ)] \times 0,479,$$

где: ШП, ДП, ТП, ШЛ, ДЛ, ТЛ — ширина, длина и толщина правой и левой долей соответственно; 0,479 — коэффициент поправки на эллипсоидность.

Уровень ТТГ оценивали методом усиленной хемотрюминесценции с использованием автоматического анализатора Architect (Abbott). Границы нормы для базального уровня ТТГ 0,25–3,5 мЕд/л. Уровень антител к ТПО оценивали методом иммуноферментного анализа на диагностических наборах “Тиреоид ИФА-антитела ТПО” (“Алкор-Био”) (референтные границы 0–40 Ед/л).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро–Уилка и Лиллиефорса; дисперсии распределений признаков оценивались с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Сравнение трех несвязанных групп по количественным признакам осуществлялось с использованием теста Краскелла–Уоллиса, трех связанных групп — с использованием теста Фридмана. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам производилось непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием двухстороннего точного критерия Фишера, связан-

ных групп — методом расчета доверительного интервала для разности относительных частот. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в виде медианы параметра и интерквартильного отрезка для количественных признаков и в виде процента и абсолютного значения — для качественных признаков.

Результаты

Ни у одной из пациенток исходно узловые образования более 1 см в диаметре не определялись. Большинство из них никаких жалоб не предъявляли. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту пациентов, объему ЩЖ, уровню антител к ТПО, количеству фокальных изменений и максимальному диаметру фокальных изменений. Несмотря на то что группы достоверно отличались по уровню ТТГ ($p = 0,014$), данный показатель не мог влиять на клиническую картину и динамику, поскольку у всех пациенток находился в пределах нормы. Данные о пациентах, вошедших в исследование, приведены в таблице 1.

Назначение профилактической дозы йодида калия у пациентов с объемом ЩЖ, не превышающим 18 мл (основная группа): динамика основных показателей

На фоне терапии йодидом калия динамики объема ЩЖ ($p = 0,44$) и уровня ТТГ ($p = 0,61$) у пациентов не наблюдалось. Только у одной пациентки на фоне приема препарата через 12 мес было отмечено повышение уровня антител к ТПО. Динамика основных показателей представлена в таблице 2. В группе пациентов, получавших йодид калия (200 мкг) в течение 12 мес ($n = 29$), отмечалось достоверное уменьшение максимального диаметра фокальных изменений ($p = 0,04$) (рис. 1). Что касается количества фокальных изменений, появление новых случаев отмечено у 6 пациентов. Нами не было выявлено достоверного снижения количества фокальных изменений ($p = 0,14$) (рис. 2). Однако была отмечена тенденция к их уменьшению через 12 мес. Данную ситуацию можно объяснить небольшой продолжительностью исследования. Тем самым можно предполо-

Таблица 1. Основные показатели трех групп пациентов с фокальными изменениями ЩЖ до начала исследования

Параметр	Пациенты с объемом ЩЖ, не превышающим 18 мл, получающие 200 мкг йодида калия ($n = 29$)	Пациенты с объемом ЩЖ, не превышающим 18 мл, входящие в группу сравнения ($n = 27$)	Пациенты с объемом ЩЖ, превышающим 18 мл, получающие 200 мкг йодида калия ($n = 13$)	p
Средний возраст, лет	30 (22, 39)	32 (22, 40)	29 (25, 33)	0,79
V ЩЖ, мл	11,9 (10,5; 12,5)	12,6 (10,3; 14,0)	20,0 (18,8; 22,0)	< 0,001
ТТГ, мЕд/л	1,2 (1,0; 1,7)	1,0 (0,8; 1,5)	0,9 (0,6; 1,0)	0,014
АТ к ТПО, МЕ	0	0	0	1,0
Количество фокальных изменений	4,0 (2,0; 5,0)	3,0 (1,0; 4,0)	3,0 (1,0; 4,0)	0,14
Максимальный диаметр фокальных изменений, см	0,6 (0,4; 0,7)	0,5 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)	0,48
Наличие узловых образований	0	0	0	1,0

Таблица 2. Динамика основных показателей в основной группе

Параметр	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	p
V ЩЖ, мл	11,9 (10,5; 12,5)	12,0 (10,3; 14,4)	11,7 (10,4; 14,7)	0,44
ТТГ, мЕд/л	1,2 (1,0; 1,7)	1,2 (1,0; 1,6)	1,2 (0,9; 1,5)	0,61
АТ к ТПО, МЕ	0	0	1	
Количество фокальных изменений	4,0 (2,0; 5,0)	4,0 (2,0; 5,0)	3,0 (1,0; 5,0)	0,9
Максимальный диаметр фокальных изменений, см	0,6 (0,4; 0,7)	0,6 (0,4; 0,7)	0,5 (0,3; 0,6)	0,04
Наличие узловых образований	0	—	10% (3)	ns

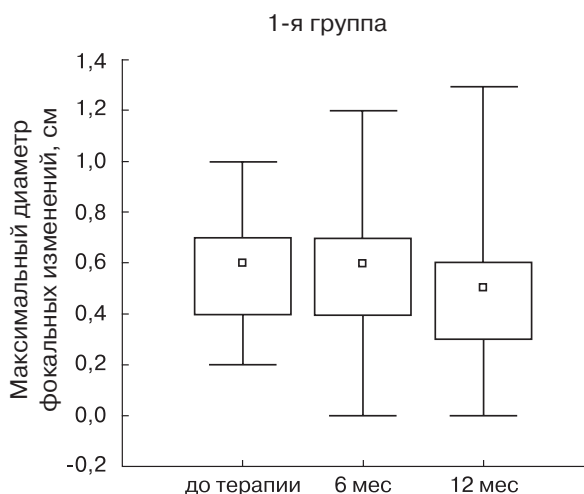


Рис. 1. Динамика максимального диаметра фокальных изменений исходно, через 6 мес и 12 мес после начала терапии (см) (Медиана, 25 и 75 перцентили, min, max).

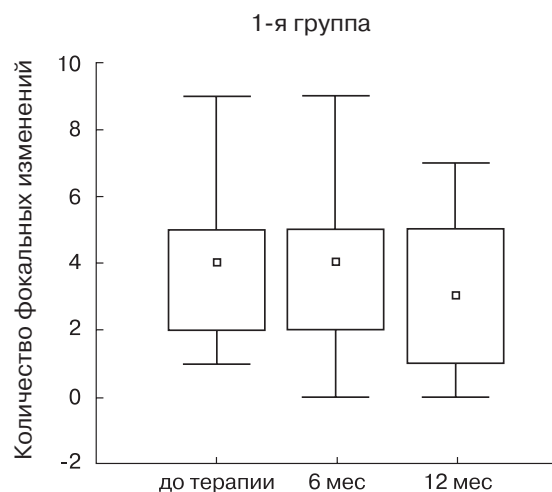


Рис. 2. Динамика количества фокальных изменений исходно, через 6 мес и 12 мес в контрольной группе (Медиана, 25 и 75 перцентили, min, max).

Таблица 3. Динамика основных показателей в группе сравнения

Параметр	0	Через 6 мес	Через 12 мес	p
V ЩЖ, мл	12,6 (10,3; 14,0)	12,2 (13,3; 15,0)	13,5 (10,0; 15,1)	0,84
ТТГ, мЕд/л	1,0 [0,8; 1,5)	1,2 (0,9; 1,4)	1,1 (0,7; 1,3)	0,15
АТ к ТПО, МЕ	0	0	0	1,0
Количество фокальных изменений	3,0 (1,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 5,0)	<0,001
Максимальный диаметр фокальных изменений, см	0,5 (0,4; 0,7)	0,5 (0,4; 0,8)	0,5 (0,4; 0,8)	0,033
Наличие узловых образований	0	—	26 (7)	s

жить, что для уменьшения количества фокальных изменений длительность терапии препаратами йода должна составлять более 12 мес.

Динамика основных показателей в группе сравнения

У пациентов, не получавших профилактических доз йода, было выявлено достоверное увеличение как количества фокальных изменений, так и максимального диаметра. При этом различия были статистически значимыми ($p < 0,001$ и $p = 0,033$, соответственно) (рис. 3, 4). Появление новых фокальных изменений отмечено у 14 пациентов. Динамики уровня ТТГ и антител к ТПО выявлено не было. Однако была отмечена тенденция к увеличению объема ЩЖ, но различия не были значимыми ($p = 0,84$).

Назначение профилактической дозы йодида калия у пациентов с объемом ЩЖ, превышающим 18 мл: динамика основных показателей

Показатели, полученные нами в данной группе, суммированы в таблице 4. В данной группе отмечено до-

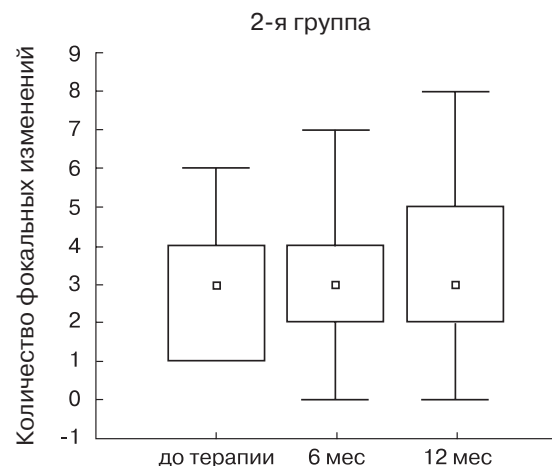


Рис. 3. Динамика количества фокальных изменений исходно, через 6 мес и 12 мес в группе сравнения (Медиана, 25 и 75 перцентили, min, max).

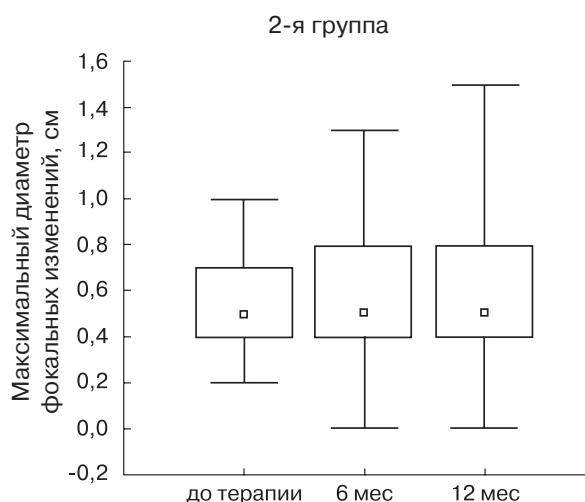


Рис. 4. Динамика максимального диаметра фокальных изменений исходно, через 6 мес и 12 мес в группе сравнения (Медиана, 25 и 75 перцентили, min, max).

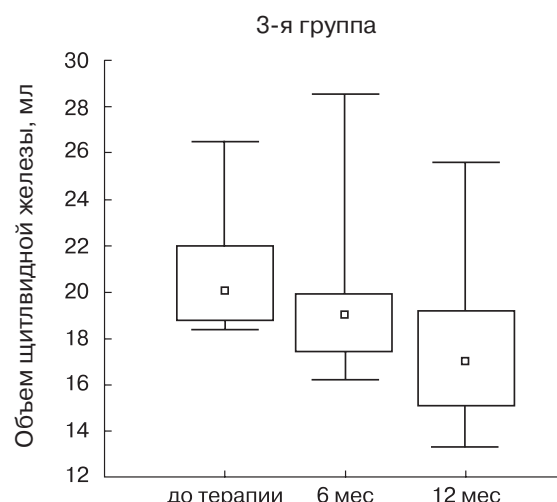


Рис. 5. Динамика объема ЩЖ в третьей группе пациентов: исходно, через 6 мес и 12 мес (Медиана, 25 и 75 перцентили, min, max).

Таблица 4. Назначение профилактической дозы йодида калия у пациентов с объемом ЩЖ, превышающим 18 мл: динамика основных показателей

Параметр	0	Через 6 мес	Через 12 мес	p
V ЩЖ, мл	20,0 (18,8; 22,0)	19,0 (17,4; 19,9)	17,0 (15,1; 19,2)	0,001
ТТГ, мЕд/л	0,9 (0,6; 1,0)	0,9 (0,8; 1,0)	0,9 (0,7; 0,9]	0,75
АТ к ТПО, МЕ	0	0	0	1,0
Количество фокальных изменений	3,0 (1,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0]	3,0 (2,0; 4,0)	0,94
Максимальный диаметр фокальных изменений, см	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,3; 0,7)	0,66
Наличие узловых образований	0	—	15 (2)	ns

стоверное снижение объема ЩЖ ($p = 0,001$) (рис. 5). Однако нами не было выявлено статистически значимых различий по максимальному диаметру и количеству фокальных изменений (рис. 6, 7). Возможно, это связано с небольшим количеством пациентов в группе, а также небольшой продолжительностью исследования (12 мес).

Следует отметить, что за время наблюдения во всех трех группах отмечалось формирование узловых образований из очаговых изменений менее 1 см. Так, в первой группе формирование узловых образований наблюдалось у троих пациентов и составило 10,3%. В контрольной группе у 7 (26%) пациентов отмечено появление узловых образований (статистически достоверно), а в третьей группе — у 2 (15%) (рис. 8).

Обсуждение

Известно, что одним из ведущих механизмов развития гиперпластических процессов в ЩЖ является йодный дефицит той или иной степени выраженности [1, 2, 5]. В ряде работ была доказана эффективность йодида калия в отношении диффузного зоба и узловых образований, что выражалось в уменьше-

нии объема ЩЖ, размеров узлового образования. Кроме того, отмечалось прекращение дальнейшего роста и предотвращение появления новых очаговых изменений менее 1 см [3, 6, 10, 11]. Анализируя исследования, посвященные использованию препаратов йода в лечении диффузного и узлового зоба, можно заключить, что йод подавляет процессы пролиферации в ткани ЩЖ, воздействуя как на механизмы, связанные с ингибированием эффектов ТТГ, так и на независимые от ТТГ механизмы [2, 6, 10]. Эти механизмы включают в себя увеличение чувствительности тиреоцитов к воздействию физиологических концентраций ТТГ, усиление продукции ростовых факторов и активацию ангиогенеза [2, 6].

Для оценки эффективности препаратов йода в отношении фокальных изменений нами было проведено сравнительное исследование, в котором были получены следующие данные. В группе пациентов, не получавших профилактические дозы йода, было выявлено достоверное увеличение как количества фокальных изменений, так и максимального диаметра. При этом различия были статистически значимыми. В группе пациенток, получавших йодид калия

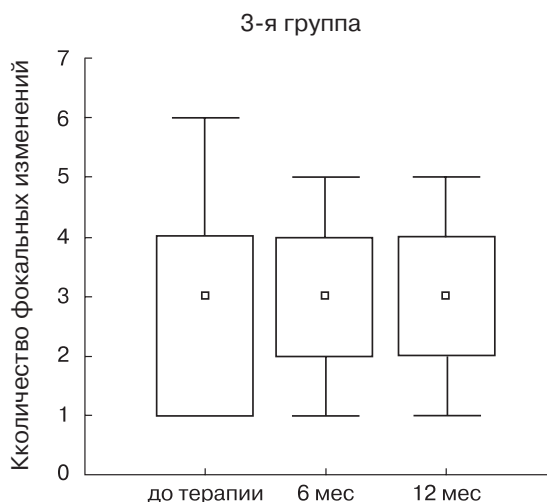


Рис. 6. Динамика количества фокальных изменений в 3-й группе исходно, через 6 мес и 12 мес (Медиана, 25 и 75 перцентили, min, max).

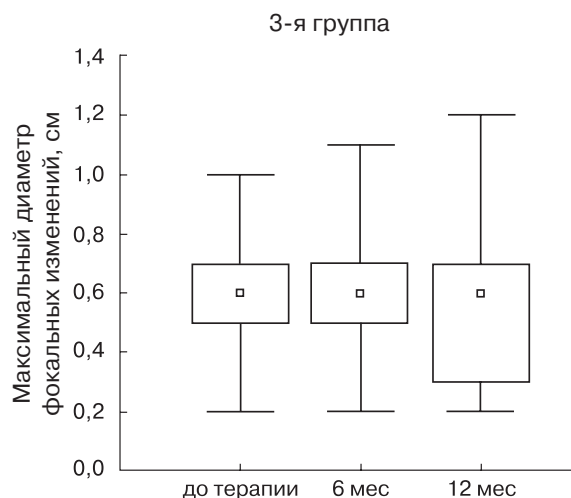


Рис. 7. Динамика максимального диаметра фокальных изменений в 3-й группе: исходно, через 6 мес и 12 мес (Медиана, 25 и 75 перцентили, min, max).

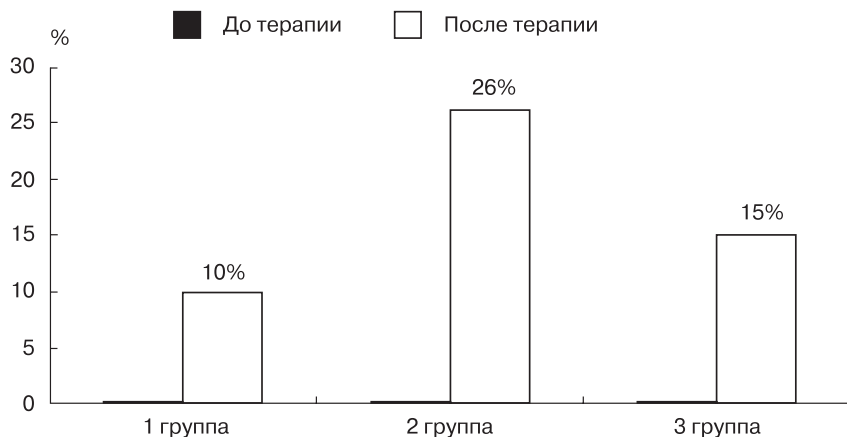


Рис. 8. Узловые образования более 1 см: до терапии и после.

(200 мкг) в течение 12 мес ($n = 29$), отмечалось достоверное уменьшение максимального диаметра фокальных изменений ($p = 0,04$). Нами не было выявлено значимого снижения количества фокальных изменений ($p = 0,14$), однако была отмечена тенденция к их уменьшению через 12 мес. Данную ситуацию можно объяснить небольшой продолжительностью исследования. Тем самым можно предположить эффективность назначения препаратов йода с целью уменьшения количества фокальных изменений при длительности терапии свыше 12 мес. Более того, в группе сравнения достоверно чаще отмечалось формирование узловых образований более 1 см по сравнению с основной группой (26 против 10,3% соответственно). В группе пациенток с объемом железы, превышающим 18 мл, получающих йодид калия, нами было отмечено достоверное снижение объема ЩЖ, но не было выявлено статистически значимых различий по максимальному диаметру и количеству фокальных изменений. Возможно, это

связано с небольшим количеством пациентов в группе ($n = 13$), а также небольшой продолжительностью исследования.

Таким образом, на основании полученных результатов можно заключить, что назначение препаратов йода в физиологической дозе позволяет предотвратить как появление новых случаев фокальных изменений, так и предотвратить рост уже имеющихся очагов с дальнейшим формированием узловых образований. Кроме того, терапия препаратами йода способствует снижению объема ЩЖ у пациентов с зобом.

Выводы

1. Назначение профилактических доз йода (200 мкг) не приводит к полной регрессии фокальных зон, но предупреждает появление новых очаговых изменений и препятствует росту уже имеющихся очагов с предотвращением формирования узловых образований.

2. Назначение профилактических доз йода пациентам с наличием фокальных зон на фоне диффузного эутиреоидного зоба приводит к нормализации объема ЩЖ.

Список литературы

1. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. М.: Медицина, 2000.
2. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. и др. Йоддефицитные заболевания в России. М., 2002.
3. Дедов И.И., Свириденко Н.Ю., Герасимов Г.А. и др. Использование таблетированных препаратов йода для профилактики эндемического зоба // Проблемы эндокринологии. 1998. № 1. С. 24–27.
4. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба // Материалы Третьего Всероссийского тиреоидологического конгресса “Диагностика и лечение узлового зоба”. М., 2004. С. 5–12.
5. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М., 2005.
6. Фадеев В.В. Патогенетическая терапия эутиреоидного зоба // Consilium Medicum. 2002. Т. 4. № 10. С. 516–520.
7. Brander A., Viikinkoski V.P., Nickels J.I., Kivisaari L.M. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up // Radiology. 2000. V. 215. P. 801–806.
8. Burguera B., Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance and management // Endocrin. Metab. Clin. North. Am. 2000. V. 29. P. 187–203.
9. Ezzat S., Sarti D.A., Cain D.R., Braunstein G.D. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography // Arch. Intern. Med. 1994. V. 154(16). P. 1838–1840.
10. Hintze G., Emrich D., Koebberling 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. N 6. P. 527–534.
11. Schumm P.M., Usadel K.H., Strohm W.D. et al. Strumalangezeittherapie mit Thyroxin und Iodid // Inn. Med. 1983. V. 10. P. 203.

Благодарность

Авторы благодарят фармацевтическую компанию “Берлин-Хеми” за поддержку проведения данного исследования.