

"Нордитропин-Симплекс" в дозе 0,067 мг/кг/сут в течение 12 мес является эффективной и безопасной. Тем не менее, для анализа влияния терапии рГР на конечный рост, метаболические эффекты, а также оценки ее безопасности при многолетнем применении необходимо проведение длительных многоцентровых исследований.

Выводы

Терапия растворимым препаратом рГР человека "Нордитропин-Симплекс" в дозе 0,067 мг/кг/сут в течение 12 мес дает выраженный ростстимулирующий эффект у детей с ЗВУР и выраженной задержкой постнатального роста.

2. Лечение низкорослости, обусловленной ЗВУР, рГР "Нордитропин-Симплекс" в дозе 0,067 мг/кг/сут характеризуется хорошей переносимостью даже у детей младшего возраста и отсутствием серьезных побочных эффектов.

3. Применение рГР в течение 12 мес в дозе 0,067 мг/кг/сут у детей с ЗВУР не вызывает значительного ускорения костного созревания.

4. Применение рГР у детей с отставанием роста вследствие ЗВУР безопасно при условии тщательного регулярного наблюдения педиатром-эндокринологом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демин В. Ф., Винницкий Л. И., Ширяева Т. Ю. и др. // Педиатрия. — 1993. — № 3. — С. 19–20.
2. Логачев М. Ф., Ширяева Т. Ю. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 4. — С. 10–11.
3. Albanese A., Stanhope R. // Horm. Res. — 1993. — Vol. 39. — P. 8–12.
4. Albertsson-Wikland K., Wennergren G., Wennergren M. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1993. — Vol. 82. — P. 438–443.
5. Blethen S. L., Compton P., Lippe B. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 574–579.

6. Boguszewski M., Jansson C., Rosberg S., Albertsson-Wikland K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 3902–3908.
7. Davies P. S. W., Valley R., Preece M. A. // Arch. Dis. Childh. — 1988. — Vol. 63. — P. 130–135.
8. Fancourt R., Campbell S., Harvey D., Normal A. P. // Br. Med. J. — 1976. — Vol. 1. — P. 1435–1437.
9. Firzhardinge P. M., Inwood S. // Acta Paediatr. Scand. — 1989. — Suppl. 349. — P. 27–33.
10. Fjellestad-Paulsen A., Czernichow P., Brauner R. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1998. — Vol. 87. — P. 511–517.
11. Greulich W. W., Pyle S. I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. — 2-nd Ed. — Stanford, 1959.
12. Job J. C., Chaussain J. L., Job B. et al. // Pediatr. Res. — 1996. — Vol. 39. — P. 354–359.
13. Karlberg J., Albertsson-Wikland K. // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 38. — P. 733–739.
14. Leger J., Limoni C., Czernichow P. // Early Hum. Dev. — 1997. — Vol. 48. — P. 211–223.
15. Marshall W. A., Tanner J. M. // Arch. Dis. Childh. — 1969. — Vol. 44. — P. 291–303.
16. Marshall W. A., Tanner J. M. // Arch. Dis. Childh. — 1970. — Vol. 45. — P. 13–23.
17. Niklasson A., Ericson A., Fryer G. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1991. — Vol. 80. — P. 756–762.
18. Omar A., Pinchas C. // Horm. Res. — 2003. — Vol. 60. — Suppl. 3. — P. 115–123.
19. Ounsted M., Moar V., Scott A. // Early Hum. Dev. — 1982. — Vol. 7. — P. 29–39.
20. Rosilio M., Carel J. C., Blazy D., Chaussain J. L. // Horm. Res. — 1997. — Vol. 48. — Suppl. — P. 23–28.
21. Sas T., Mulder P., Aanstoot H. J. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54. — P. 243–251.
22. Tanner J. M., Lejarriaga H., Cameron N. // Pediatr. Res. — 1975. — Vol. 9. — P. 611–623.
23. Tanner J. M., Whitehouse R. // Arch. Dis. Childh. — 1976. — Vol. 51. — P. 170–179.
24. Tenovuo A., Kero P., Piekkala P. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1987. — Vol. 76. — P. 636–646.
25. Thizon de Gaulle I., Leger J., Czernichow P. // Journees Parisiennes de Pediatrie. — Paris, 1992. — P. 63–70.
26. Van Pareren Y., Sas T., Hokken-Koelega A. // Pediatr. Res. — 2001. — Vol. 49. — Suppl. 6. — P. 74A.
27. De Zegher F., Albertsson-Wikland K., Wilton P. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1996. — Suppl. 417. — P. 27–31.

Поступила 17.01.05

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© М. И. БАЛАБОЛКИН, 2005

УДК 616.441-003.822-008.921-008.64

М. И. Балаболкин

РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА И ЙОДДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ (ЛЕКЦИЯ)

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В 2003 г. отечественная эндокринология отметила 100-летие со дня рождения О. В. Николаева — одного из основоположников научно обоснованной системы организационных мероприятий по борьбе с эндемическим зобом в нашей стране. Борьба с эндемическим зобом в СССР благодаря активной позиции проф. О. В. Николаева была поставлена на уровень задач государственного значения.

В 1961 г. в монографии, посвященной заболеваниям щитовидной железы, О. В. Николаев отме-

чал, что "эндемическим зобом называется заболевание организма, сопровождающееся увеличением щитовидной железы и встречающееся только в определенных географических границах или так называемых биогеохимических провинциях, характеризующихся йодной недостаточностью в природе. Это заболевание поражает более или менее значительные массы населения и имеет свои особые закономерности развития, отличающие его от других сопровождающихся увеличением щитовидной же-

лезы заболеваний инфекционного происхождения, первичного тиреотоксического диффузного зоба или базедовой болезни и злокачественных опухолей. Связь его со специфическими условиями внешней среды твердо установлена и в этом заключается главная и существенная особенность эндемического зоба как заболевания".

В настоящее время наряду с термином "эндемический зоб" часто используют термин "йоддефицитные заболевания". К ним относятся патологические состояния, связанные с нарушением функции щитовидной железы, обусловленной снижением потребления йода. Наиболее часто из этой группы заболеваний встречается йоддефицитный, или эндемический зоб, или увеличение щитовидной железы, которое развивается вследствие йодной недостаточности у лиц, проживающих в йоддефицитных регионах. Йоддефицитной, или эндемической по зобу, местность считается в том случае, если распространенность увеличения щитовидной железы среди детей и подростков, проживающих в данной географической зоне, достигает 5% и более. Для характеристики степени выраженности дефицита йода на территории использовали показатель напряженности, предложенный М. Г. Коломийцевой (1963), т. е. соотношение распространенности увеличения щитовидной железы I и II степени (в %) к распространенности зоба III–IV степени (в %). При коэффициенте < 2 эндемия расценивается как сильная, 2–4 — как средняя и > 4 — как слабая.

Международный совет по борьбе с йоддефицитными заболеваниями, используя данные о распространенности и клинических проявлениях недостатка йода в организме, рекомендует выделять 3 степени тяжести йодной недостаточности (см. таблицу).

Используя многолетние исследования по ликвидации заболеваний, обусловленных дефицитом йода, ВОЗ, ЮНИСЕФ, Международный совет по контролю за йоддефицитными заболеваниями опубликовали в 2001 г. новые рекомендации по критериям оценки йодного дефицита, в соответствии с которыми медиана йодурии для тяжелого йодного дефицита составляет < 20 мкг/л, для умеренного — 20–49 мкг/л, для легкого — 50–99 мкг/л, а при оптимальном обеспечении йодом — 100–199 мкг/л. При увеличении количества поступающего с пищей йода до 200–299 мкг/л в течение 5–10 лет временно несколько повышается риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза у отдельных групп населения, а избыточное потребление

йода (> 300 мкг/л), по данным ряда авторов, сопровождается некоторым повышением риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Не только по нашему представлению, но и по данным многочисленных исследований, такое мнение остается спорным, так как до сих пор отсутствуют четкие данные о взаимосвязи избыточного потребления йода и развития аутоиммунной патологии щитовидной железы. Исходя из представленных данных, территория может считаться свободной от йодного дефицита в том случае, когда йодурия составляет более 100 мкг/л, а распространенность зоба не превышает 5%.

Следствием дефицита йода является эндемический зоб, при котором увеличивается частота узловых форм зоба. Дефицит йода, помимо развития увеличения щитовидной железы — зоба, приводит к ряду других патологических состояний, которые принято называть йоддефицитными заболеваниями. Спектр йоддефицитных заболеваний широк и зависит от того, в каком периоде жизни происходит воздействие недостатка йода на организм. Недостаток йода в период беременности и эмбрионального развития приводит к высокой распространенности спонтанных аборт, особенно в I триместр беременности; высокой перинатальной и детской смертности, врожденным порокам развития, врожденному гипотиреозу с отставанием в физическом и умственном развитии. В детском и подростковом возрасте дефицит йода сопровождается увеличением щитовидной железы, в ряде случаев с нарушением или задержкой физического, умственного и полового развития. В зрелом периоде дефицит йода сопровождается различной степенью увеличения щитовидной железы. Кретинизм на йоддефицитных территориях встречается с частотой от 1 до 10%.

Суточное потребление йода до недавнего времени составляло 150–250 мкг (в странах Европы — до 300 мкг/сут, а в США — до 400 мкг/сут и более). По данным ВОЗ (1996), нормы ежедневного потребления йода для детей грудного возраста составляют 50 мкг, младшего возраста — 90 мкг, школьного возраста — 120 мкг, для взрослых — 150 мкг, для беременных и кормящих женщин — 200 мкг. По данным F. Delange и соавт. (2000), суточное потребление йода для детей в возрасте 0–59 мес составляет 90 мкг. При поступлении менее 100 мкг йода в день развивается компенсаторное увеличение щитовидной железы.

Для йоддефицитного зоба характерны повышение более чем на 50% поглощения радиоактивного

Критерии оценки степени выраженности йодного дефицита

Критерий	Группа населения	Степень выраженности йодного дефицита		
		легкая	средняя	тяжелая
Количество случаев зоба при пальпации, %	Дети препубертатного возраста	5–19,9	20–29,9	≥ 30
Увеличение объема щитовидной железы при УЗИ, %	То же	5–19,9	20–29,9	≥ 30
Медиана содержания ТТГ в сыворотке крови выше 5 мЕд/л, %	Новорожденные	3–19,9	20–39,9	≥ 40
Медиана уровня тиреоглобулина в сыворотке крови, нг/мл	Дети и взрослые	10–19,9	20–39,9	≥ 40
Медиана йодурии, мкг/л	Дети, взрослые и дети пубертатного возраста	50–99	20–49	< 20

Йода в течение 24 ч (при проведении скинтиграфии); низкая экскреция йода с мочой, составляющая менее 50 мкг/л или за 24 ч; повышенный ответ ТТГ на стимуляцию тиролиберином. Уровень ТТГ в крови повышен (при тяжелом йодном дефиците) или в пределах нормы, содержание T_4 в сыворотке крови снижено (при тяжелом йодном дефиците) или на нижней границе нормы, в то время как концентрация T_3 в сыворотке крови относительно увеличена за счет повышения конверсии T_4 в T_3 (адаптационный механизм). Отношение МИТ к ДИТ и уровня T_4 и T_3 повышено.

Основная роль в этиологии йоддефицитного зоба отводится йодной недостаточности, однако перmissive значение имеют и другие факторы (условия жизни населения, культурный и социальный уровень, количество микроэлементов, поступающих с пищей, и др.). В ходе исследований удается уточнить механизмы, за счет которых факторы внешней среды усиливают или уменьшают влияние йодной недостаточности на функцию щитовидной железы. Различные бактерии содержат прогойтрин, который под влиянием разных ферментов (мирозины и др.) конвертируется в активный фермент — гойтрин, являющийся активным ингибитором органификации йода в щитовидной железе. Некоторые бактерии (например, *Clostridium perfringens*) способны продуцировать белки, обладающие тиреоидстимулирующей активностью. Гойтрогены или струмогены (тиоционаты, флавоноиды, тироксизолидоны и др.) содержатся в разных видах овощей (кассава, соя, арахис, турнепс, цветная капуста и др.). Некоторые, например, флавоноиды ингибируют тиреоидную пероксидазу, другие — захват йода, его транспорт и органификацию в щитовидной железе. Кишечная палочка в процессе своей жизнедеятельности продуцирует неизвестные белки или ферменты, которые снижают способность щитовидной железы к захвату йода (R. L. Vought и соавт., 1974). Недостаточное питание и особенно снижение в пище содержания витамина А приводит к нарушению структуры тиреоглобулина и соответственно синтезу тиреоидных гормонов. Изучение уровня йодирования тиреоглобулина при йоддефицитных состояниях показало, что в щитовидной железе при этих состояниях отмечается резкое снижение содержания внутритиреоидального органического йода (1–2,5 мг вместо 10 мг в норме). Показано также, что в патогенезе простого нетоксического зоба (см. ниже) участвуют аутоиммунные процессы. Выявлены тиреоидстимулирующие иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ с рецептором (M. Knobel и G. Medeiros-Neto, 1986).

Увеличение щитовидной железы объясняется ее компенсаторной гиперплазией в ответ на низкое поступление йода в организм, недостаточное для нормальной секреции тиреоидных гормонов. В ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов в крови наблюдается повышение секреции ТТГ, которое является причиной вначале диффузной гиперплазии железы, а затем и развития узловых форм зоба. Гиперплазии щитовидной железы способствует недостаточность внутриклеточной супероксиддисмутазы, уровень которой снижается при недостаточном поступлении йода в организм (M. Sugawara и со-

авт., 1988). Кроме того, при йоддефицитных состояниях происходит удлинение времени жизни и деструктивного воздействия свободных радикалов. Усиленное поглощение щитовидной железой радиоактивного йода и преимущественная секреция T_3 являются отражением адаптационных механизмов, развивающихся в условиях йодной недостаточности. Однако концентрация йода в щитовидной железе снижена. Если в норме в щитовидной железе приходится 500 мкг йода на 1 г ткани, то при йоддефицитном зобе — 100 мкг йода на 1 г ткани.

Клиническая картина йоддефицитного увеличения щитовидной железы не отличается от спорадического или простого нетоксического зоба. Это умеренное диффузное увеличение щитовидной железы в детстве, которое имеет тенденцию, особенно у девочек, в период пубертата. Во взрослом состоянии на фоне диффузного увеличения развиваются одиночные или многочисленные узлы, а размеры щитовидной железы могут достигать значительных объемов, что сопровождается присоединением симптомов сдавления органов средостения. Считается, что хронический йодный дефицит может быть одной из причин формирования автономной тиреотоксической аденомы у лиц старших возрастных групп.

Помимо этого, у женщин, проживающих в условиях тяжелого йодного дефицита, как отмечалось выше, в детородном периоде имеются нарушения со стороны репродуктивной системы (нарушения менструального цикла, спонтанные аборт и выкидыши, бесплодие). Если в условиях легкого йодного дефицита у взрослых функция щитовидной железы, как правило, не нарушается, то у женщин в период беременности вследствие дополнительных механизмов (стимуляция щитовидной железы хорионическим гонадотропином и др.), происходит увеличение размеров щитовидной железы, которое может персистировать и после окончания беременности.

Новорожденные, в условиях йодного дефицита имеют сниженные показатели развития, у них чаще встречаются различные врожденные дефекты развития, что приводит к повышенной летальности в период новорожденности. Если частота врожденного гипотиреоза в Канаде, Америке, странах Европы, т. е. в странах с достаточным уровнем приема йода с пищей, составляет 1:3500–1:4000 новорожденных, то в регионах с тяжелым дефицитом йода врожденный гипотиреоз встречается у 1% новорожденных и более. Для йоддефицитных регионов характерен транзитный первичный гипотиреоз, который развивается в постнатальном периоде, как правило, продолжается несколько недель и в ряде случаев требует дополнительного применения заместительной терапии. В регионах с выраженным дефицитом йода встречается более выраженная патология щитовидной железы — эндемический кретинизм. При этом имеются выраженные признаки нарушения умственного (ребенок поздно начинает говорить, у него отмечается дизартрия, низкий коэффициент интеллектуального развития) и физического (спастическая ригидность конечностей, нарушение походки, нарушение развития костной системы и др.) развития. Постоянная патоло-

гия щитовидной железы, что может проявляться в виде ее гипоплазии или зоба. Йоддефицитный зоб в зонах тяжелых йоддефицитных заболеваний часто протекает с явлениями гипотиреоза, микседемы и кретинизма, которые могут поражать от 1 до 10% всей популяции (отдельные области Гималаев, Экватора и других стран).

Несмотря на широкую распространенность йоддефицитных состояний, в эндемичной по зобу местности часто встречаются и другие патологические состояния, клиническая картина которых может напоминать эндемический зоб. В связи с этим необходимо остановиться на вопросах диагностики и дифференциальной диагностики близких по клинической картине, но различных по патогенезу состояний, встречающихся при патологии щитовидной железы.

На популяционном уровне недостаточность поступления йода в организм определяют с помощью различных методов исследования, наиболее информативным из которых является йодурия. Определение содержания ТТГ и тиреоглобулина в сыворотке крови, а также УЗИ щитовидной железы помогают объективной оценке степени выраженности патологии щитовидной железы. Функциональное состояние щитовидной железы оценивают по уровню свТ_3 , свТ_4 и ТТГ в сыворотке крови.

Дифференциальный диагноз патологии щитовидной железы, обусловленной дефицитом йода, необходимо проводить с другими заболеваниями. Следует иметь в виду, что гипотиреоз новорожденных, часто являющийся проявлением йодной недостаточности, может быть следствием нескольких причин: недостаточности йода; нарушения эмбрионального развития щитовидной железы, в том числе ее агенеза, гипоплазии и эктопии; снижения чувствительности щитовидной железы к ТТГ как результат аномального ТТГ или патологии рецептора ТТГ; резистентности к тиреоидным гормонам; дисгормоногенеза; вторичного и третичного гипотиреоза. Кроме того, известен переходящий гипотиреоз новорожденных, обусловленный недоразвитием системы гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа (часто у недоношенных детей) или воздействием различных лекарственных веществ (тиреостатики, препараты йода) и антител, блокирующих взаимодействие ТТГ с его рецептором. Перечисленные соединения свободно трансплацентарно переходят от матери к плоду и оказывают воздействие на щитовидную железу плода, приводя к снижению ее функции.

Установлено, что до 80% случаев гипотиреоза новорожденных является следствием дисгенеза щитовидной железы, причем эта патология почти в 2—3 раза чаще встречается у новорожденных женского пола. При сканировании щитовидной железы определяется ее отсутствие в месте постоянной локализации, а отдельные различные по площади фрагменты ткани щитовидной железы встречаются в местах ее эктопии, в условном треугольнике, основанием которого служат корень языка и подъязычная кость, а вершиной — щитовидный хрящ или вершина переднего средостения. Такую эктопию щитовидной железы принято считать аберрантным зобом.

Дисгормоногенез — чаще всего генетически обусловленное нарушение биосинтеза тиреоидных гормонов, частота которого составляет до 10% среди всех случаев врожденного гипотиреоза. В таких случаях у новорожденных гипотиреоз протекает с наличием зоба.

Поступление йода и его обмен в щитовидной железе контролируются несколькими механизмами: белковый транспорт йода через мембрану тироцита, который осуществляется натрий-йодидным симпортером, далее осуществляется его органификация при участии тиреоидной пероксидазы и, наконец, синтез и секреция тиреоидных гормонов. Помимо щитовидной железы, транспорт йода натрий-йодидным симпортером осуществляется также в слюнных железах, слизистой оболочке желудка и хориоидальном сплетении. Диагностика дефекта транспорта йода осуществляется с помощью радиоiodдиагностики. При наличии дефекта транспорта йода у обследуемого отсутствует накопление йода как в щитовидной, так и в слюнной железе. Описано 42 больных из 25 семей, у которых врожденный гипотиреоз был следствием дефекта транспорта йода. Исследования последних лет показали, что дефект транспорта йода в щитовидную железу, являющийся причиной врожденного гипотиреоза, обусловлен мутациями гена, ответственного за синтез натрий-йодидного симпортера (Н. Fujiwara и соавт., 1997). S. Kosugi и соавт. (1999), проводя скрининг врожденного гипотиреоза, диагностировали дефект транспорта йода и идентифицировали новые мутации гена (G395R; Gly³⁹⁵ → Arg; GGA → AGA), ответственного за транспорт йода у 9 новорожденных из большой семьи. Авторы предполагают для проведения генетического скрининга проводить определение уровня ТТГ в сыворотке крови, взятой из пупочного канатика новорожденного, и непосредственный анализ на выявление мутации G395R в соответствующем гене. Кроме того, установлено, что нарушение функции натрий-йодидного симпортера может быть следствием образования аутоантител к указанному белку (R. Ajjan и соавт., 2000), которые в свою очередь могут быть причиной развития гипотиреоза в постнатальном периоде. M. Castro и соавт. (2000) разработали метод получения высокоспецифических моноклональных антител к натрий-йодидному симпортеру, что позволяет применять их для иммуногистохимической характеристики этого белка в тироцитах при различных заболеваниях щитовидной железы.

Нарушение синтеза тиреоидных гормонов может быть следствием количественного или качественного нарушения синтеза тиреоидной пероксидазы. Дефект процесса органификации выявляют с помощью пробы с перхлоратом калия (натрия).

Синдром, включающий в себя зоб и врожденную глухонмоту, был описан V. Pendred в 1898 г. Патогенез синдрома Пендред не был известен и рассматривался в рамках редких форм врожденного гипотиреоза. Синдром Пендред — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся наличием зоба, врожденной глухонмотой (сенсорно-нервная глухонмота). Ген, ответственный за развитие синдрома Пендред, был идентифицирован A. Billerbeck и соавт. в 1994 г.; он локализуется на

хромосоме 7q31 и экспрессируется главным образом в щитовидной железе (В. Соyle и соавт., 1998). Указанный ген ответствен за синтез белка пендрина — гидрофобного трансмембранного белка, состоящего из 780 аминокислотных остатков и 11 трансмембранных доменов. Основная физиологическая функция пендрина заключается в транспорте хлора и йода, а не сульфата, как считалось раньше (L. Everett и соавт., 1997), через мембрану тироцитов (D. Scott и соавт., 1999). Таким образом, при синдроме Пендреда вследствие мутации соответствующего гена нарушаются процессы органификации йода и синтеза гормонов щитовидной железы, что приводит к развитию зоба и гипотиреозу различной степени выраженности. Нарушение органификации йода при этой патологии подтверждается проведением пробы с перхлоратом калия. При изучении большой инбредной семьи, включающей в себя 41 больного с различной степенью поражения слуха и наличием патологии щитовидной железы, Р. Корр и соавт. (1999) идентифицировали у больных с наличием классической триады (глухонмота, положительная проба с перхлоратом калия и зоб) новые мутации (делеция тимидина в 279-м положении 3-го экзона, что приводило к сдвигу рамки и преждевременной остановке кодона на 96-й аминокислоте). Примечательно, что наличие зоба было выявлено также у 10 гетерозиготных лиц и 6 лиц без мутаций гена, ответственного за развитие синдрома Пендреда.

Дефект комплексования йодтирозинов, проявляющийся недостаточным образованием йодтиронинов, также сопровождается гипотиреозом. Нарушение образования тиронинов диагностируют с помощью биопсии щитовидной железы и определения в тканях железы соотношения тирозинов (МИТ и ДИТ) к T_3 и T_4 . Определение экскреции йода с мочой показывает отрицательный йодный баланс в организме.

Гипотиреоз может быть следствием нарушения синтеза и секреции тиреоглобулина. Описано несколько мутаций гена, локализованного на хромосоме 8q24 и ответственного за синтез тиреоглобулина, при которых имеет место качественное и количественное нарушение его синтеза (G. Medeiros-Neto и соавт., 1993). Частота врожденного гипотиреоза, обусловленного нарушением синтеза тиреоглобулина, составляет 1:40000 (Т. Vulsma, 1991). В большинстве случаев у больных имеется врожденный зоб с гипотиреозом или увеличение щитовидной железы развивается в раннем детстве вследствие ее хронической стимуляции повышенным уровнем ТТГ в сыворотке крови. Зоб обычно больших размеров, мягкой и эластичной консистенции. Гипотиреоз может быть частично компенсирован за счет преимущественной секреции T_3 , уровень которого в сыворотке крови может быть в норме или на ее нижних границах. Количественный дефект синтеза тиреоглобулина выявляют путем определения его содержания в сыворотке крови радиоиммунологическим методом. При этом у больных с нарушением синтеза тиреоглобулина отсутствует повышение его уровня в сыворотке крови через 48 ч после введения тиреотропина, тогда как у больных с качественным нарушением секреции

тиреоглобулина его содержание в сыворотке крови после указанной пробы повышается. Аналогичные показатели имеют место у больных с зобом и дефектом органификации йода, обусловленной низкой секрецией или отсутствием секреции тиреоидной пероксидазы.

При профилактике йоддефицитных состояний основное внимание уделяют организации мероприятий по дополнительному поступлению йода с продуктами питания. В первую очередь это снабжение населения йодированной солью (групповая профилактика). В 1998 г. Минздравом России принят стандарт йодирования поваренной соли, который составляет 40 ± 15 мг йода на 1 кг соли в виде йодата калия. Преимущество калия йодата перед калия йодидом заключается в его стабильности при длительном хранении. Помимо йодирования соли, дополнительные методы профилактики могут включать в себя йодирование хлеба (инициатор в России — Павлово-Посадский район Московской области), корма для животных в определенных регионах. Индивидуальную профилактику проводят назначением таблетированных препаратов йода с таким расчетом, чтобы поступление йода в сутки составляло не менее 150–200 мг. Единственное неудобство применения таблетированных препаратов йода — это необходимость их постоянного приема. С учетом этого разработаны новые формы препаратов, содержащих йод. Это липиодол, представляющий собой препарат йодированного масла в капсулах для приема *per os* или в ампулах для внутримышечного введения. В 1 мл йодированного масла (1 капсула) содержится 0,3 г йода, что обеспечивает потребность организма в течение года. При внутримышечном введении препарата эффект сохраняется в течение 2–3 лет. Эффект пролонгации действия липиодола связан с тем, что йодированные жирные кислоты препарата в организме используются для синтеза жировой клетчатки и йод медленно поступает в кровяное русло по мере метаболизма жира. В профилактике и лечении йоддефицитного зоба, помимо препаратов йода (йодида или йодата калия), применяют препараты тиреоидных гормонов (тироксин, тиреотом) или комбинированные препараты тиреоидных гормонов с калия йодидом (тиреокомб, йодтирокс). Контролем адекватности лечения является определение уровня ТТГ в сыворотке крови, который должен находиться в пределах нормы.

В результате широких государственных противозобных мероприятий эндемический зоб (йоддефицитные заболевания) в СССР был ликвидирован как массовое заболевание. Снижение в связи с этим внимания к вопросам его дальнейшей профилактики (отсутствие достаточного количества йодированной соли, нормальных условий ее хранения, снижение ее качества и др.) привело в последние годы к росту частоты йоддефицитного зоба, что диктует необходимость координации организационных мероприятий, направленных на профилактику этого заболевания.

Программа снабжения населения йодированной солью должна быть научно обоснованной и базироваться на данных содержания йода в продуктах питания и экскреции йода с мочой у лиц, проживаю-

ших на определенной территории. С учетом этого должны быть решены вопросы дополнительного ежедневного количества потребления йода. Опыт использования йодированной соли для профилактики йодной недостаточности в странах Африки (Зимбабве, Заир, Киву и др.) показывает некоторое увеличение частоты йодиндуцированного тиреотоксикоза у лиц пожилого возраста. По данным Н. Burgi и соавт. (1998), в Швейцарии повышение потребления йода с 90 до 150 мкг/сут с 1980 г. не сопровождалось увеличением частоты йодиндуцированного тиреотоксикоза. Более того, проводимый мониторинг выявил устойчивую тенденцию к снижению частоты многоузлового токсического зоба.

На территории России степень тяжести йодного дефицита неодинакова. Даже в тех районах, которые в течение многих лет считались эндемичными по йоддефицитному зобу, необходимы повторные исследования для подтверждения степени выраженности йодной недостаточности, и только с учетом этих данных должны быть разработаны стратегия и тактика профилактических и лечебных мероприятий.

Простой нетоксический зоб — диффузное или узловое увеличение щитовидной железы, спорадически встречающееся в областях с отсутствием дефицита йода. Функция щитовидной железы не изменена, отсюда и название "нетоксический зоб". В США, где отсутствует йодная недостаточность, по данным E. Ridgway (1992) и E. Mazzaferri (1992), узловой нетоксический зоб (пальпируемые узлы) выявляется у 4—7% взрослого населения. В клиническом плане и тактике наблюдения и лечения большее значение имеют случаи узлового эутиреоидного (нетоксического) зоба. Термин "узловой эутиреоидный зоб" объединяет все очаговые образования в щитовидной железе, отличающиеся друг от друга морфологической структурой. Морфологически узловой эутиреоидный зоб включает в себя следующие формы: фолликулярную аденому, коллоидный зоб, солитарную кисту, рак щитовидной железы и аутоиммунный тиреоидит с формированием ложных узлов. Естественно, такая диагностика сопряжена с комплексом клинических и лабораторных исследований с подтверждением морфологической структуры выявляемых в щитовидной железе образований.

В большинстве случаев течение простого нетоксического зоба доброкачественное. Распространение простого нетоксического зоба носит семейный характер. Чаще он встречается у женщин. Это позволяет предположить, что в патогенезе его развития имеются нарушения биосинтеза гормонов, которые не удается выявить с помощью существующих методов исследования. Как правило, уровень ТТГ, T_4 и T_3 в сыворотке крови в пределах нормы. Высказывается мнение о воздействии субпороговых количеств стромогенных веществ или о длительной минимальной стимуляции ТТГ, однако достоверных данных, подтверждающих эти предположения, нет. Очевидно, у этих больных при незначительном снижении поступления йода в организм уменьшаются биосинтез и секреция тиреоидных гормонов, что ведет к повышению образования и высвобождения ТТГ, а следовательно, к гиперплазии щитовидной железы. В дальнейшем на фоне таких повторных эпизодов развивается узловой зоб. В патогенезе про-

стого нетоксического зоба прослеживаются и аутоиммунные механизмы. Так, R. Brown и соавт. (1978) выявили у больных с нетоксическим зобом тиреоидстимулирующие антитела, а N. Moto и соавт. (1980) — положительный ответ на тиреоидные антигены в тесте торможения миграции лейкоцитов. R. Van der Gaag и соавт. (1985) показали, что более чем у 60% больных с простым эутиреоидным зобом определялись иммуноглобулины, стимулирующие рост щитовидной железы.

В последние годы получены дополнительные данные, проливающие свет на патогенез нетоксического зоба, в частности его узловых форм. Изучая активность 3 ферментов (тиреоидной пероксидазы, моноаминоксидазы и NADPH-цитохром с-редуктазы) в одиночных "холодных" аденомах фолликулярного типа и в нетоксических аденомах при многоузловом зобе, A. Vasini-Repiso и соавт. (1994) во всех случаях выявили наличие процесса органификации йода в тканях аденом при снижении транспорта йода. Однако активность указанных ферментов в тканях одиночных узлов отличалась от таковой в тканях многоузлового нетоксического зоба. Данные показали, что в патогенезе роста аденом участвует не ТТГ, а другие ТТГ-подобные факторы.

Остаются загадочными и вопросы происхождения одиночных аденом и многоузлового зоба. Считается, что одиночные аденомы моноклональны, т. е. происходят из одной популяции клеток, тогда как многоузловой зоб является поликлональным. Проведенные Р. Корр и соавт. (1994) исследования показали, что из 25 проанализированных узлов, полученных от 9 больных с многоузловым зобом, лишь 9 были поликлональными, а остальные 16 — моноклональными. У 3 больных с многоузловым зобом все узлы были только поликлональными, а у 3 других больных — только моноклональными. У 3 больных многоузловой зоб состоял из моноклональных и поликлональных узлов, причем у 2 больных, у которых было выявлено моноклональное строение узлов, их клетки были производными от различных прогениторных клеток. Таким образом, было четко показано, что многоузловой зоб может одновременно состоять как из моноклональных, так и из поликлональных узлов, а моноклональные узлы — происходить из различных клеток, указывая на различные патогенетические их механизмы, которые в некоторых случаях могут функционировать одновременно у одного и того же больного. В то же время рак щитовидной железы почти всегда моноклонального происхождения. Сравнительно недавно установлено, что предрасположенность к семейному многоузловому нетоксическому зобу определяется локусом хромосомы 14, который локализуется недалеко от локуса рецептора ТТГ (G. Bignell и соавт., 1997).

При гистологическом исследовании обнаружено 2 типа узлового коллоидного пролиферирующего зоба: 1) состоящий из фолликулов небольшого размера с незначительным содержанием коллоида и высокими, кубическими клетками; 2) состоящий из больших фолликулов, наполненных коллоидом и выстланных плоским эпителием. Встречается и сочетание этих 2 типов. Кроме того, при узловом зобе наблюдаются кровоизлияния в узел, кисты, фиброз и кальцификация.

Узловой зоб может длительное время сопровождаться эутиреотидным состоянием. Иногда отдельные узлы приобретают по непонятным причинам способность к автономному функционированию, что может привести к тиреотоксикозу. Сканирование в этих случаях показывает наличие "горячего" узла, а пробы с угнетением T_3 и тиролиберрином подтверждают независимость секреции тиреоидных гормонов от гипоталамо-гипофизарной системы. Явления тиреотоксикоза могут развиваться как при наличии 1 узла (тиреотоксическая аденома), так и при многоузловом зобе. Как правило, при многоузловом зобе гипертиреоз развивается медленно, в течение нескольких лет, чаще у женщин пожилого возраста.

При узловых формах зоба терапия тиреоидными гормонами в ряде случаев приводит к уменьшению размеров как одиночного, так и многоузлового зоба. Некоторые авторы указывают на большую эффективность при узловом зобе, достигающем значительных размеров, применения T_3 , а не T_4 . Оптимальная доза тиреоидных гормонов (25–100 мкг/сут) определяется, с одной стороны, отсутствием клинической картины передозировки, с другой — уровнем T_3 , T_4 и ТТГ в сыворотке крови. Широкое применение УЗИ в диагностике заболеваний щитовидной железы намного улучшило ее возможности. Однако наряду с этим имеется значительная гипердиагностика, и так называемый "узловой зоб", выявляемый на УЗИ и трактуемый как множественные "узлы" диаметром 2–3 мм, является не чем иным, как нормальными фолликулами щитовидной железы, которые могут достигать 500 мкм в диаметре.

При тиреотоксической аденоме и многоузловым токсическим зобом проводят терапию радиоактивным йодом или хирургическое лечение. В настоящее время во время операции обязательно проводят экспресс-диагностику гистологического строения опухоли и лишь после этого решают вопрос об объеме операции. Показанием к оперативному вмешательству могут быть быстрый рост узла и его плотная консистенция, наличие признаков сдавления органов средостения, а также морфологическое подтверждение наличия фолликулярной аденомы. При прогрессировании роста (отрицательная динамика при контрольных УЗИ с периодичностью 6–8 мес) коллоидного пролиферирующего узлового зоба, а также при его диаметре 3 см и более также показано оперативное лечение. Ткань удаленного одиночного узла или многоузлового зоба должна быть направлена на гистологические исследования.

Подводя итоги, следует отметить, что проблема йодной недостаточности остается актуальной не только в нашей стране, но и во многих странах мира, включая Европу, Азию, Америку и другие континенты. Как было указано выше, йодная недостаточность сопровождается рядом патологических состояний, одним из которых является нарушение физического и психического развития детей. Снижение интеллекта нации может быть предотвращено уменьшением распространенности и полной ликвидацией йодного дефицита. Основным методом про-

филактики йоддефицитных заболеваний является организация снабжения всего населения йодированной солью. Успешная организационная работа по снабжению населения йодированной солью приводит к резкому уменьшению распространенности йоддефицитных заболеваний, о чем свидетельствуют данные многих стран, включая бывший СССР, где при личном участии проф. О. В. Николаева была реализована программа борьбы с эндемическим зобом. Благодаря этой программе на территории СССР эндемический зоб был ликвидирован как массовое заболевание. Однако на этом не должен заканчиваться весь спектр организационных мероприятий по снабжению населения йодированной солью. Об этом также наглядно свидетельствует опыт нашей страны, где по ряду причин перестало уделяться должное внимание вопросам постоянного снабжения населения йодированной солью.

В настоящее время имеются эффективные методы мониторинга обеспеченности населения достаточным количеством йода. Основным методом такого контроля является определение йодурии. В связи с этим возникает необходимость создания соответствующей лабораторной службы для проведения ограниченных эпидемиологических исследований в различных регионах по адекватной обеспеченности населения йодированной солью. С определенной уверенностью можно говорить о том, что при успешной реализации программы по борьбе с йоддефицитными заболеваниями произойдет резкое снижение их частоты. Однако, по нашему мнению, нельзя добиться полной ликвидации йоддефицитных заболеваний лишь выполнением программы обеспечения населения йодированной солью. В реализации патогенеза йоддефицитных заболеваний, помимо недостаточности йода, принимают участие и другие факторы как внешней, так и внутренней среды, анализ влияния которых был дан выше. Кроме того, на фоне йодного дефицита и йоддефицитных заболеваний имеется достаточное количество заболеваний щитовидной железы, которые проявляются как субклинически протекающей, так и выраженной клинической картиной. К такой патологии относятся и другие состояния, протекающие практически с такой же клинической картиной (различная степень гипотиреоза и др.), патогенез которых связан с мутациями различных генов, контролирующих синтез белков, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов (натрий-йодидный симпортер, тиреоидная пероксидаза и др.). Поэтому наряду с проведением программы обеспечения населения йодированной солью необходимы широкие клинические исследования с использованием современных молекулярно-генетических методов, позволяющих установить истинную частоту йоддефицитных и других заболеваний щитовидной железы, имеющих практически одинаковые клинические проявления. Несомненно, что наличие широкого спектра патологии щитовидной железы, встречающейся на территориях с различной степенью выраженности йодного дефицита, является следствием не только недостатка йода, но и других причин, идентификацией которых должны заниматься научные коллективы биохимиков и эндокринологов.

Поступила 16.09.04