

17. Bogazzi F., Bartalena L. et al. // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7, N 4. — P. 541–545.
18. Braverman Lewis E., Roti E. // *Disease of the Thyroid* / Ed. L. E. Braverman. — Totowa, New Jersey, 1997. — P. 401–413.
19. Brennan M. D. // *Thyroid*. — 1995. — Vol. 5, N 3. — P. 177–183.
20. Cappiello E., Boldorini R., Tosoni A. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1995. — Vol. 18, N 11. — P. 862–868.
21. Claxtone S. et al. // *Aust. N. Z. J. Surg.* — 2000. — Vol. 70, N 3. — P. 174–178.
22. Donathue K. C., Clarke P. // *Med. J. Aust.* — 1985. — Vol. 142, N 27. — P. 345–352.
23. Drexhage H. A., de Wit H. J. // *The Thyroid and Environment: Merck European Thyroid Symposium*. — Budapest, 2000. — P. 22–25.
24. Dunn J. T., Semigran M. J., Delange F. // *Thyroid*. — 1998. — Vol. 8, N 1. — P. 101–106.
25. Erdogan M. F., Gulec S., Tutar E. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 6. — Abst. 220.
26. Farwell A. P., Abend S. L., Huang S. K. // *J. A. M. A.* — 1990. — Vol. 263, N 11. — P. 1526–1528.
27. Gardner D. F., Carney G. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 283–288.
28. Gerber H., Noth D. // *Theor. Umsch.* — 1999. — Bd 56, N 7. — S. 374–379.
29. Hamoir E., Joris J., Vivario J. // *Id J. Surg.* — 1998. — Vol. 22, N 6. — P. 537–542.
30. Harjai K. J., Licata A. A. // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 126, N 1. — P. 63–73.
31. Kahaly G. J., Dienes H. P., Beyer J., Hommel G. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 139, N 3. — P. 290–297.
32. Kaplan J., Shalom S. // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 90, N 6. — P. 750–752.
33. Langer P. // *The Thyroid Gland*. — 1996. — N 1. — P. 3–17.
34. Leger A. F., Laurent M. F. // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. — 1981. — Vol. 42, N 4–5. — P. 446–453.
35. Leger A. F., Massin J. P., Laurent M. F. et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 14, N 6. — P. 449–455.
36. Many M. C., Maniratunga S., Varis I. et al. // *J. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 147, N 2. — P. 91–114.
37. Mariotti S. // *The Thyroid and Iodine: Merck European Thyroid Symposium*. — Warsaw, 1996. — P. 16–18.
38. Martino E., Bartalena L. K., Mariotti S. et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1988. — Vol. 119, N 2. — P. 167–173.
39. Martino E., Aghini Lombardi F., Bartalena L. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154, N 12. — P. 2722–2726.
40. Martino E., Bartalena L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 8. — P. 901–905.
41. Mechlis S., Lubin E., Laor J. et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1987. — Vol. 59, N 8. — P. 833–835.
42. Minelli R., Gardini E., Bianconi L. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1992. — Vol. 15, N 11. — P. 853–855.
43. Mizucami Y., Michigishi T. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76, N 2. — P. 598–602.
44. Mulligan D. C., McHenry C. R., Kinney W. // *Surgery*. — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1114–1119.
45. Namba H., Adawi F., Baron E. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76, N 2. — P. 605–608.
46. Philippou G., Rose N. R., Burec C. L. // *Clin. Endocrinol.* — 1992. — Vol. 36. — P. 573–578.
47. Pinchera A. // *The Thyroid and Iodine: Merck European Thyroid Symposium*. — Warsaw, 1996. — P. 13–15.
48. Pineda G., Meruane J., Valenzuela M. A., Bianchi C. // *Rev. Med. Chil.* — 1989. — Vol. 117, N 3. — P. 279–284.
49. Pitsiavas V., Smerdely P. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 137. — P. 89–98.
50. Pitsiavas V., Smerdely P. // *J. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 140. — P. 241–249.
51. Rani C. S. S. // *Endocrinology*. — 1990. — Vol. 127. — P. 2930–2937.
52. Rao R. H., McCready V. R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 62, N 3. — P. 563–567.
53. Reinhardt W., Luster M., Rudorff K. H. et al. // *Autoimmunity*. — 1998. — Vol. 27, N 4. — P. 213–219.
54. Roti E., Minelli R., Gardini E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 75, N 5. — P. 1273–1277.
55. Roti E., Minelli R., Gardini E. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 153, N 12. — P. 886–892.
56. Roti E., Bianconi L., Minelli R., Tosi C. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1994. — Vol. 17, N 4. — P. 259–262.
57. Roti E. // *The Thyroid and Environment: Merck European Thyroid Symposium*. — Budapest, 2000. — P. 22–25.
58. Singh B. N., Venkatesh N., Kannan R. // *Progr. Cardiovasc. Dis.* — 1989. — Vol. 31, N 4. — P. 249–280.
59. Smyrk T. C. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1987. — Vol. 11, N 3. — P. 197–204.
60. Sousa J. // *Acta Med. Port.* — 1998. — Vol. 11, N 11. — P. 1003–1006.
61. Sidubli M., Bischof P., Wimpfheimer C., Studer H. // *Schweiz. Med. Wschr.* — 1981. — Bd 111, N 43. — P. 1590–1596.
62. Trip M. D., Wiersinga W. et al. // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 91, N 5. — P. 507–511.
63. Van Beeren, Bakker, Wiersinga W. M. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 6. — Abstract 42.
64. Yamazaki K., Yamada E. // *J. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 137, N 11.
65. Zhu Y. P., Bilous M., Boyages S. C. // *Autoimmunity*. — 1995. — Vol. 20, N 3. — P. 201–207.

Поступила 15.03.01

© Е. А. ТРОШИНА, Н. В. МАЗУРИНА, 2002

УДК 615.252.03:616.441-006.5(048.8)

Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина

## Л-ТИРОКСИН И ЙОДИД КАЛИЯ В ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВОГО КОЛЛОИДНОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА

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

Выбор правильной тактики лечения пациента с эутиреоидным узловым зобом является одним из самых актуальных вопросов тиреологии. Это связано с тем, что данная патология щитовидной железы занимает внушительное место среди всех тиреоидных заболеваний. Довольно часто чрезмерно радикальный подход к проблеме узлового зоба служит причиной необоснованных оперативных вмешательств, чреватых осложнениями. С другой стороны, эффективность консервативного лечения узлового зоба является предметом дискуссии среди специалистов. Тем не менее консервативное лечение узлового зоба остается единственным научно

обоснованным методом, позволяющим реально уменьшить прогрессирование заболевания и как следствие снизить частоту оперативных вмешательств.

Несмотря на то что терапевтические алгоритмы, используемые при узловом эутиреоидном зобе, известны и определены, существуют проблемы, с которыми практически врач-эндокринолог сталкивается ежедневно:

— что рекомендовать пациенту с узловым зобом, который получал адекватное лечение L-тироксином в течение 6–12 мес с клиническим эффектом?

— нужно ли отменить L-тироксин у такого больного или целесообразно продолжать лечение пожизненно?

— в каком случае можно назначить препараты, содержащие йод, при узловом зобе?

Единых подходов к решению этих вопросов в настоящее время не существует. Чаще всего L-тироксин либо полностью отменяют, либо пациент продолжает принимать его постоянно.

Разработка оптимальных подходов к консервативному лечению узлового эутиреоидного зоба должна быть направлена прежде всего на улучшение прогноза заболевания для каждого конкретного пациента. Применение L-тироксина в супрессивных дозах ограничено по срокам из-за возможных побочных эффектов, а отмена препарата часто сопровождается дальнейшим увеличением объема щитовидной железы и узловых образований [8]. Таким образом, актуален вопрос: как наблюдать пациента после того, как он закончил годичный курс лечения L-тироксином и имеется позитивный клинический эффект от терапии? В данном обзоре литературы мы приводим несколько точек зрения на этот счет.

Доказано, что хронический дефицит йода приводит к формированию сначала диффузного, а затем и узлового коллоидного зоба. При эутиреоидном зобе существует определенная совокупность морфологических изменений в щитовидной железе, итогом которых является увеличение тиреоидного объема и нередко — формирование узловых образований. Принимая во внимание полиморфность причин, приводящих к развитию эутиреоидного узлового зоба, бывает непросто судить о том, какая именно причина привела к развитию этого заболевания у конкретного больного [16]. Однако главным звеном патогенеза узлового эутиреоидного зоба служит относительный недостаток тиреоидных гормонов, возникающий в условиях йодного дефицита и приводящий к гиперпродукции ТТГ гипофизом с последующей пролиферацией тироцитов и накоплением коллоида. В подобной ситуации при повышенной стимуляции щитовидной железы ТТГ с сохранением ее гормонпродуцирующей функции формируется зоб [4].

### Роль дефицита йода в патогенезе узлового зоба

Йод играет центральную роль в физиологии щитовидной железы. Этот микроэлемент является не только незаменимым субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, но также регулятором гормонального генеза и пролиферации тироцитов. Щитовидная железа способна избирательно поглощать йод против градиента концентрации. Движущей силой йодного "насоса" является трансмембранная разность потенциалов за счет различной концентрации ионов натрия, создаваемая и удерживаемая К, Na-АТФазой. Йодный насос является по сути натриево-йодным симпортером [10].

Все этапы метаболизма йода в щитовидной железе регулируются ТТГ. Под влиянием ТТГ усиливается захват йода, а также все этапы его организации: увеличивается активность тиреоидной пероксидазы, ускоряются процессы пиноцитоза,

протеолиза, синтеза и секреции тиреоглобулина. Внутриклеточная передача сигнала при воздействии ТТГ на рецептор осуществляется двумя путями: 1) рецептор—аденилатциклаза—протеинкиназа А; 2) рецептор—фосфорилаза С.

Первый путь обеспечивает регулирующее влияние ТТГ на функцию щитовидной железы, второй — приводит к увеличению концентрации ионизированного кальция, стимулируя тем самым клеточную пролиферацию. Воздействие ТТГ на фосфорилазу С гораздо слабее, чем на аденилатциклазный путь, и требует более высокой концентрации этого гормона. Помимо этого, ТТГ повышает чувствительность тироцитов к митогенным влияниям за счет увеличения числа рецепторов к ростовым факторам [10].

Уровень поступления йода изменяет чувствительность клеток к воздействию ТТГ. Высокие концентрации йода кратковременно подавляют захват и органификацию йода тироцитами, блокируют синтез тиреоидных гормонов, а также снижают захват тироцитами глюкозы и аминокислот (эффект Вольфа—Чайкова). Возможно, непосредственным медиатором этого эффекта является одно из соединений йода с полиненасыщенными жирными кислотами [18]. Йодный дефицит, наоборот, усиливает чувствительность тироцитов к ТТГ.

Помимо ТТГ, ростовая активность тиреоидных клеток регулируется пара- и аутокринным путем. Здесь важная роль принадлежит интерлейкинам и факторам роста (ИРФ-1, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов и др.) [24, 36, 39].

Концентрация йода в щитовидной железе оказывает прямое влияние на пролиферацию тироцитов, модулируя воздействие всех вышеперечисленных механизмов. Долгое время считалось, что увеличение щитовидной железы в условиях йодного дефицита является следствием хронической гиперстимуляции ТТГ. Однако за последние годы были накоплены данные о наличии органических соединений йода, являющихся внутриклеточными медиаторами. Такими медиаторами оказались йодированные производные полиненасыщенных жирных кислот — йодлактоны и йодальдегиды. Впервые  $\delta$ -йодлактон был идентифицирован в ткани щитовидной железы пациентов, получавших лечение высокими дозами йода непосредственно перед тиреоидэктомией, а в ткани йоддефицитного зоба подобные соединения не обнаруживались. *In vitro* йодлактон ингибирует пролиферацию тироцитов, вызванную эпидермальным фактором роста (ЭФР), подавляя продукцию не только цАМФ, но и инозитолтрифосфата, который является одним из самых мощных внутриклеточных медиаторов пролиферации [18].

По мнению R. Vigneri и соавт. [42], существуют следующие факторы, в разной степени ответственные за усиление клеточной пролиферации в условиях хронического дефицита поступления йода.

1. Повышение уровня ТТГ является следствием нарушения синтеза и секреции тиреоидных гормонов, приводящего к развитию субклинического или явного гипотиреоза. ТТГ в свою очередь является основным фактором роста и пролиферации тиреоидных клеток.



# III ВСЕРОССИЙСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОНГРЕСС ПО ФАРМАКОЭКОНОМИКЕ

Москва, "ЭКСПОЦЕНТР", 4-7 декабря

*Сообщение для прессы*

В рамках прошедшего в декабре 2001 г. III Всероссийского конгресса по фармакоэкономике состоялся симпозиум на тему «Сахарный диабет – время радикальных решений», а затем пресс-конференция с участием СМИ.

Перед участниками пресс-конференции выступили:

- Дедов И.И., академик РАМН, главный эндокринолог Министерства здравоохранения РФ;
- Шестакова М.В., доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением диабетической нефропатии Эндокринологического научного центра РАМН;
- Денисенко В.С., зам. начальника отдела здравоохранения Министерства экономического развития и торговли России;
- Подгорбунских Н.И., начальник Управления организации и фармацевтической деятельности Минздрава России.

Ни для кого не секрет, что сахарный диабет является глубочайшей проблемой не только медицинского, но и социального характера. Распространенность, хронический и неизлечимый характер, ранняя инвалидизация, высокий уровень смертности – все эти проблемы ставят диабет в один ряд с такими катастрофическими по своим последствиям недугами как СПИД и онкологические заболевания.

Сегодня в России официально зарегистрировано 2 млн. больных диабетом. Как подчеркнул академик РАМН И.И. Дедов, реальное число больных значительно выше и достигает 6-8 млн. человек.

К сожалению, как отмечалось всеми выступавшими на симпозиуме, только в одном сахарный диабет вне конкуренции – это в необходимости огромных финансовых затрат на сохранение жизни и дееспособности больного. По прозвучавшей оценке эндокринологов, прямые затраты на одного больного в России составляют 3 700 USD в год. В России в рамках федеральной программы «Сахарный диабет» на закупку лекарств в 2001 г. выделено из бюджета 172,58 млн. руб (около 6 млн. USD). Для сравнения: в США на лечение сахарного диабета государство ежегодно выделяет 105,8 млрд. USD, из них 11,3 млрд. USD только на мотивацию больных сахарным диабетом, иначе говоря, на программы снижения избыточного веса.

Как отметили все выступавшие, в условиях недофинансирования медицины в нашей стране есть только один выход – внедрение фармакоэкономических подходов к лечению болезни. Фармакоэкономика, получившая сегодня столь фантастическую популярность на Западе, – это дисциплина, лежащая на стыке медицины и экономики. Она основывается на учете разумных экономических критериев в определении эффективности той или иной системы лечения хронических заболеваний.

Как подчеркнул академик И.И. Дедов, сегодня назрела необходимость опираться на фармакоэкономический подход в лечении диабета. Необходимо добиваться решительного внедрения новых стандартов лечения, использования самых современных сахароснижающих средств, ибо только это может существенно повысить эффективность помощи, оказываемой государством больным сахарным диабетом без кардинального увеличения государственного финансирования.

*Пресс-служба симпозиума*

2. Увеличение чувствительности тиреоидных клеток к ТТГ на фоне дефицита йода детерминировано возрастанием содержания двух основных внутриклеточных посредников ТТГ — цАМФ и кальция. В этих условиях тиреоидные клетки имеют повышенную по сравнению с нормой чувствительность к стимулирующему действию ТТГ [14].

3. Усиливается пролиферация тиреоидных клеток, стимулированная ЭФР. Йодлактон ингибирует пролиферацию тиреоидных клеток. Его содержание в условиях хронического йодного дефицита снижается. Механизм торможения йодлактоном роста клеток осуществляется через ингибирование специфической, зависящей от ЭФР, продукции инозитолтрифосфата, медиатора, стимулирующего пролиферацию тиреоидных клеток [17].

4. Снижение продукции трансформирующего фактора  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ). ТФР- $\beta$  является паракринным фактором, подавляющим пролиферацию тироцитов. Йод увеличивает продукцию ТФР- $\beta$ , дефицит же йода, напротив, уменьшает воздействие этого ростиногибирующего фактора [43].

5. Активация ангиогенеза (образования новых сосудов) в щитовидной железе является характерной особенностью йоддефицитного зоба. До настоящего времени не установлены факторы, регулирующие ангиогенез в щитовидной железе.

Процесс зобной трансформации тиреоидной ткани заключается в образовании новых фолликулов. Источником формирования новых структур служат эпителиальные клетки "материнских" фолликулов. Тироциты в структуре фолликула различаются по размеру, функции и ростовому потенциалу, эти различия усиливаются в процессе образования "дочерних" структур. Часть зобных фолликулов, обладающая высокой пролиферативной активностью, со временем может превращаться в узловое образование, окруженное собственной капсулой [37, 38].

Существуют разные мнения о целесообразности применения L-тироксина при узловом зобе. Назначение тиреоидных гормонов подавляет по принципу обратной связи уровень ТТГ, который является мощным фактором, стимулирующим гипертрофию и гиперплазию тироцитов, и дает, таким образом, антипролиферативный эффект [13]. Однако пролиферация тироцитов зависит, помимо ТТГ, и от факторов роста, действующих пара- и аутокринным путем, активность которых возрастает при снижении концентрации йода в ткани щитовидной железы [41].

#### **L-тироксин в лечении узлового эутиреоидного зоба: сопоставление результатов исследований, проведенных в странах с различной йодной обеспеченностью**

Препараты тиреоидных гормонов назначают при узловом зобе уже более 25 лет. Наиболее часто предпочтение отдается так называемой "супрессивной терапии". Однако в течение последних 10 лет вопрос о эффективности супрессивной терапии стал предметом дискуссии. Результаты многих исследований, в которых эффект лечения оценивали на основе клинических данных, в частности дан-

ных пальпации, были пересмотрены благодаря внедрению в клиническую практику ультразвукового метода. Как оказалось, определяемое при пальпации "рассасывание" узла происходит большей частью за счет уменьшения объема окружающей тиреоидной ткани. Кроме того, сведения о неблагоприятном влиянии супрафизиологических доз L-тироксина на костный метаболизм и сердечно-сосудистую систему заставляют по-новому взглянуть на соотношение риска и пользы при назначении супрессивной терапии [25].

Несколько проспективных контролируемых исследований с использованием УЗИ, проведенных за последние годы, продемонстрировали, что супрессивная терапия L-тироксином неэффективна в отношении узловых образований (H. Gharib и соавт., Cheung и соавт., J. Reverter и соавт.) [20, 33]. Другие подобные исследования, напротив, показали, что на фоне лечения L-тироксином наблюдается высокая частота регрессии узлов [12, 26, 31].

Такое противоречие объясняется рядом факторов: гетерогенностью морфологической структуры узлов, степенью супрессии ТТГ, длительностью существования узла до начала лечения и т. д., но первостепенное значение имеет различие в уровне потребления йода в популяции, которое должно обязательно учитываться при анализе результатов.

Известно, что уровень йодной обеспеченности не только изменяет структуру тиреоидной патологии, но и влияет на эффективность различных методов лечения заболеваний щитовидной железы. В странах, где существует дефицит йода, в структуре заболеваний щитовидной железы преобладают диффузные и узловые формы зоба, выше относительная частота низкодифференцированных форм рака и несколько более высока эффективность применения тиреостатиков при лечении диффузного токсического зоба. Нормальное или избыточное потребление йода (что имеет место в США и Японии) изменяет картину: здесь велика доля аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, частота диффузных и узловых зобов значительно ниже, а эффективность тиреостатиков при лечении аутоиммунного гипертиреоза гораздо меньше [42].

H. Gharib и соавт. [20] в США оценивали эффективность L-тироксина по сравнению с плацебо: существенного уменьшения размеров узловых образований авторы не наблюдали, но интересно, что в группе пациентов, получавших плацебо, была отмечена спонтанная регрессия 20% узлов. Следует заметить, что неэффективность L-тироксина при узловом зобе наблюдалась в таких странах, как США и Швейцария, где эндемический зоб был полностью ликвидирован путем йодной профилактики. По данным других авторов, в Китае были получены результаты, сходные с таковыми американских ученых (спонтанная регрессия 27% узлов в группе больных, получавших плацебо).

Опыт клинических наблюдений за пациентами с диффузными и узловыми эутиреоидными зобами, не получавшими лечения, показывает, что естественный ход событий представляет собой продолжающийся более или менее постоянный рост зоба, а спонтанная регрессия узлов является скорее ис-

ключением из правил, по крайней мере в европейских странах [11, 13].

Среди публикаций, посвященных вопросу о целесообразности применения L-тироксина при лечении узлового зоба, хочется отметить статью F. Zelmanovitz и соавт., в которой авторы обобщили собственные данные с результатами 6 других проспективных контролируемых исследований и провели кумулятивный анализ. Авторы пришли к заключению о том, что супрессивная терапия L-тироксином является эффективной [44].

Согласно данным литературы, при назначении L-тироксина редукция объема узловых образований более чем наполовину имеет место в 30% случаев [28, 29]. Конечно, клиницистов прежде всего интересует возможность прогнозировать результат лечения. С целью выделить клинические и морфологические черты узловых образований, позволяющие предположить, насколько эффективным окажется назначение тироксина в данном конкретном случае, проводили сопоставление результатов лечения с данными пункционной биопсии.

Результаты, полученные в ходе двух независимых исследований, оказались сходными. Более ранняя публикация S. Tseleni-Balafouta и соавт. [40] относится к 1991 г. Хороший клинический результат наблюдался, если в пунктате обнаруживались много коллоида, дегенеративные изменения и большое число фагоцитов. Присутствие таких цитологических особенностей, как фиброз, выраженная гиперплазия и лимфоидная инфильтрация, ассоциировалось с менее благоприятным результатом лечения.

Статистический анализ, проведенный L. La Rosa и соавт. [27], показал, что на результат лечения, безусловно, влияет исходный размер узлового образования. Обилие коллоида оказалось наиболее благоприятным цитологическим признаком, такие узлы хорошо отвечали на лечение даже при больших исходных размерах. Наличие дегенеративных изменений также сочеталось с редукцией узла на фоне терапии. Ни один из узлов с признаками клеточной гиперплазии и фиброза не уменьшился в результате лечения. Таким образом, данные пункционной биопсии, оцениваемые вместе с клиническими характеристиками, позволяют не только исключить наличие опухоли, но и сделать предположение о перспективах консервативного лечения [2].

К сожалению, большинство исследований, посвященных терапии узлового зоба, продолжались не более 12 мес, поэтому их результаты не позволяют оценить влияние L-тироксина на дальнейший прогноз заболевания.

Опубликованная в 1998 г. работа E. Papini и соавт. предоставила результаты 5-летнего наблюдения за развитием заболевания у пациентов с узловым зобом [32]. Сравнив пациентов, получавших тироксин, с лицами контрольной группы, авторы пришли к выводу о том, что длительная супрессия ТТГ, хотя и не вызывает значительного уменьшения размеров узловых образований, но эффективно предотвращает рост имеющихся узлов и появление новых. Следует заметить, что назначение супрессивных доз тиреоидных гормонов на такой длительный срок может оказывать негативное

влияние на костную минеральную плотность и, очевидно, не может иметь широкого применения.

По-видимому, при лечении узлового зоба во избежание побочных эффектов не следует назначать L-тироксин более чем на 6—12 мес, прерывая лечение при достижении положительного эффекта (отсутствие роста или уменьшение размеров узла) и возобновляя терапию лишь при повторном увеличении размеров узловых образований [4, 13].

Безусловно, терапия L-тироксином не приводит к "рассасыванию" узлов, а значительное сокращение объема (более чем на 50%) наблюдается лишь в небольшой части узловых образований (по данным разных авторов, от 15 до 39% узлов), но такая терапия оправдывает себя, так как способна достаточно эффективно предотвращать появление новых узлов и препятствует дальнейшему увеличению объема щитовидной железы, оказывая тем самым благоприятное влияние на прогноз заболевания.

Результаты изучения морфологических особенностей ткани щитовидной железы, резецированной при операции по поводу узлового зоба, позволяют нам рассматривать применение тироксина при лечении узлового зоба с несколько иной точки зрения. При микроскопическом исследовании в окружающей узлы тиреоидной ткани в 20% случаев выявляются очаговые зобные изменения, в 35% — очаговые зобные изменения с тенденцией к узлообразованию. Таким образом, более чем у 50% больных наблюдались разной степени выраженности очаговые зобные изменения в тиреоидной ткани вне узлов, большей частью с тенденцией к узлообразованию. Эти изменения могут быть источником роста новых узловых образований. Если терапия L-тироксином, воздействуя на эти зобные изменения, имеющиеся у большей части пациентов, препятствует возникновению новых узлов, то в условиях йодного дефицита она представляется вполне целесообразной [1].

В литературе активно обсуждается вопрос о неблагоприятном влиянии терапии тироксином на интратиреоидную концентрацию йода. Известно, что за счет подавления уровня ТТГ происходит снижение захвата йода тироцитами. Снижение интратиреоидной концентрации йода на фоне отмены тироксина приводит к быстрому увеличению размеров узловых образований и объема щитовидной железы.

При разработке подходов к лечению диффузного и узлового эндемического зоба были изучены эффективность различных методов терапии и их влияние на концентрацию йода в щитовидной железе.

Ряд исследований, в которых сравнивали результаты лечения диффузного эндемического зоба йодом, тироксином и их комбинацией, показал, что назначение йодида также эффективно позволяет добиться сокращения объема щитовидной железы, как и монотерапия тироксином, а комбинация этих препаратов не дает существенного преимущества [34]. По данным G. Hintze и соавт. [21, 22], через 4 мес после прекращения лечения в группе пациентов, получавших только тироксин, наблюдался синдром "отмены": объем щитовидной железы

практически вернулся к исходному уровню. В группе пациентов, получавших комбинированную терапию, увеличение размеров щитовидной железы не было столь существенным, а в группе пациентов, получавших йодид, объем щитовидной железы, достигнутый в результате лечения, остался неизменным.

Таким образом, основными недостатками при лечении узлового зоба тироксином являются "синдром отмены" — снижение количества интратиреоидного йода на фоне лечения тироксином приводит к быстрому увеличению размеров узла после отмены терапии; необходимость подбора индивидуальной дозы препарата под контролем ТТГ с учетом побочных эффектов.

Вместе с тем медикаментозную терапию узлового эутиреоидного зоба все же предпочтительнее начинать с назначения L-тироксина, так как в генезе зоба, помимо йодной недостаточности, могут принимать участие и другие зобогенные факторы, или может иметь место врожденный дефект синтеза тиреоидных гормонов. Использование комбинированных препаратов, содержащих, помимо тиреоидных гормонов, определенное количество йода, вполне оправдано, однако при сравнении с монотерапией тироксином имеет ряд недостатков.

1. Сложность подбора индивидуальной дозы, позволяющей добиться необходимого уровня подавления ТТГ (при использовании комбинированных препаратов изменяется не только дозировка тироксина, но и доза йодида).

2. На фоне применения комбинированных препаратов в отличие от монотерапии тироксином не происходит снижения интратиреоидной концентрации йода. Однако в условиях йодного дефицита не произойдет также и повышения концентрации йода в щитовидной железе, поскольку уровень ТТГ, являющегося основным фактором, стимулирующим захват йода тироцитами, подавлен в результате назначения тироксина.

3. Назначение при узловом зобе монотерапии тироксином более безопасно при сочетании узлового зоба с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, который при отсутствии гипотиреоза не всегда вовремя диагностируется.

### **Йодид калия в алгоритме терапии узлового эутиреоидного зоба**

Хорошо известно, что высокая распространенность узлового эутиреоидного зоба среди населения России связана с йодным дефицитом. Назначение профилактических доз йода после отмены терапии L-тироксином может предотвратить "синдром отмены", связанный со снижением концентрации йода в щитовидной железе. Специальные исследования, оценивающие применение препаратов йода в комплексной терапии узлового зоба, проводились в основном в странах, имеющих аналогичную России проблему природного йодного дефицита.

Напомним, что суточная потребность взрослого человека в йоде составляет 150—200 мкг. Среднее потребление йода в йоддефицитных регионах России составляет около 40—80 мкг, а ежедневный де-

фицит поступления йода в йоддефицитных регионах — 100—200 мкг [6, 7].

Потеря йода тканью щитовидной железы на фоне супрессивной терапии является существенным недостатком лечения L-тироксином при узловом зобе, а применение комбинированных препаратов не всегда удобно и безопасно, поэтому назначение йодида калия в профилактической дозе (150—200 мкг) после отмены терапии L-тироксином представляется оптимальным решением данной проблемы. Кроме того, йодид калия успешно применяется для профилактики рецидива роста узлового зоба после оперативного лечения. Так, G. La Rosa и соавт. [26] провели исследование, в которое вошли 80 пациентов в возрасте от 38 до 63 лет с коллоидными, в разной степени пролиферирующими солитарными узлами в щитовидной железе. Больные были разделены на 3 группы. В 1-й группе проводили только динамическое наблюдение, пациенты 2-й группы получали супрессивную терапию L-тироксином в течение 1 года, после чего препарат был отменен, а пациенты 3-й группы после отмены L-тироксина получали йодид калия в дозе 200 мкг/сут. Всех больных обследовали исходно, через 6 мес лечения или наблюдения, через 1 год лечения или наблюдения и через 1 год после отмены тироксина и приема йодида калия во 2-й и 3-й группах. Средний размер узла уменьшился на 40% от исходного у 23 больных, получавших тироксин ( $p < 0,001$ ), и на 23% от исходного у 25 пациентов, получавших йодид калия ( $p = 0,053$ ). Размер узлов увеличился у 22 пациентов 1-й группы ( $p = 0,085$ ). Клинически заметное уменьшение размера узла отмечалось у 9 из 23 пациентов 2-й группы, у 5 из 25 пациентов, получавших йодид калия и ни у одного из 22 пациентов 1-й группы ( $p = 0,004$ ). Примечательно, что наиболее часто уменьшались узлы диаметром до 1,5 см. Увеличения узлов во 2-й и 3-й группах за время наблюдения не выявлено, однако у 3 из 22 больных 1-й группы такое увеличение произошло. Синдром отмены тироксина во 2-й группе привел к увеличению среднего объема узла ( $p = 0,004$ ) через 1 год. Ни одного случая йодиндуцированного тиреотоксикоза не было. Результаты данного исследования позволили авторам сделать заключение о том, что йодид калия может эффективно применяться после отмены лечения тироксином больных с узловым зобом, а также использоваться как препарат для монотерапии данного заболевания. Монотерапия йодидом калия используется в том случае, если по каким-либо причинам больному противопоказан прием тироксина.

Кроме того, как свидетельствуют данные итальянских ученых, использование тироксина в дозе, не вызывающей лабораторных и клинических признаков гипотиреоза, но позволяющей подавить ТТГ до нижней границы нормального уровня, оказалось почти столь же эффективным, как и применение супрессивной терапии. При анализе результатов авторы работы высказывают предположение о том, что йодид подавляет процессы пролиферации тироцитов, воздействуя на механизмы, как связанные с ингибированием эффекта ТТГ, так и не зависящие от ТТГ.

Среди практических врачей существует мнение о том, что препараты йода противопоказаны пациентам, имеющим узловые образования в щитовидной железе, так как могут индуцировать автономную гиперфункцию щитовидной железы. Данное мнение в ряде случаев справедливо, но только для относительно больших доз препаратов йода, а именно 400—600 мкг йода в сутки. Профилактические же дозы препаратов йода, составляющие 150—200 мкг/сут, в большинстве случаев не противопоказаны больным с узловым эутиреоидным зобом, естественно, при условии, что больной качественно обследован.

Щитовидная железа достаточно устойчива к воздействию избыточного поступления йода. Большие количества йода содержатся в некоторых препаратах, широко используемых в медицине: например, 1 таблетка амиодарона содержит 75 мг йода, рентгеноконтрастный препарат "Ультравист" содержит 370 мг йода в 1 мл. Даже такие высокие дозы йода, в сотни раз превышающие суточную потребность, в подавляющем большинстве случаев не дают побочных эффектов, хотя при длительном приеме, согласно некоторым данным литературы, увеличивают риск развития аутоиммунной патологии щитовидной железы [23].

Опыт проведения йодной профилактики в ряде стран показал, что восполнение дефицита йода может приводить к увеличению распространенности тиреотоксикоза, которая носит транзиторный характер и возвращается к исходному уровню, несмотря на продолжение профилактических мероприятий. Это явление, известное как йодиндуцированный тиреотоксикоз, может развиваться прежде всего у пожилых людей с многоузловым зобом и причиной его служит индукция автономной гиперсекреции тиреоидных гормонов [15, 19]. Экспертами ВОЗ и ЮНИСЕФ были сформулированы рекомендации, в которых, в частности, отмечается, что йодиндуцированный тиреотоксикоз наблюдается у лиц с ранее имевшимся автономным узловым зобом и что не существует такого уровня содержания йода в соли, который бы обеспечил абсолютную защиту от распространения йодиндуцированного тиреотоксикоза среди населения, ранее испытывавшего нехватку этого элемента [7].

Данные, полученные с помощью радионуклидных методов, свидетельствуют о функциональной и морфологической гетерогенности зобной ткани, где одновременно существуют как "холодные", так и автономно функционирующие фолликулы. Такая гетерогенность фолликулов имеет место при диффузном и узловом эндемическом зобе и не приводит к нарушению функции щитовидной железы. Однако в процессе длительного существования многоузлового зоба фолликулы могут трансформироваться в автономные узлы [30, 35]. Резкое увеличение поступления йода влечет за собой возрастание синтеза и секреции тиреоидных гормонов в уже существующих участках автономии, т. е. ведет к манифестации скрытого ранее токсического зоба. С возрастом частота автономных образований в щитовидной железе нарастает и гипертиреоз может развиваться независимо от уровня потребления йода.

Роль йодного дефицита в патогенезе автономно функционирующих узловых образований щитовидной железы подтверждается данными эпидемиологических исследований. В США, где средний уровень потребления йода составляет 500—600 мкг/сут, частота автономных образований в щитовидной железе существенно ниже, чем в Европе, где поступление йода с пищей колеблется в пределах 100—200 мкг [15].

Результаты работы А. Belliоге и соавт., в которой сравнивали популяционные группы из районов Сицилии с достаточным йодным обеспечением и йодной недостаточностью, показали, что частота автономных узлов значительно выше в районе йодного дефицита. Кроме того, процент больных, у которых наличие автономных узлов сопровождалось клиническими и лабораторными признаками гипертиреоза, был значительно выше среди жителей йоддефицитного региона [9].

Исходя из этого, выбор правильной тактики ведения пациента с узловым зобом должен базироваться на адекватном индивидуальном обследовании. При подозрении на функциональную автономию одного из узловых образований диагностический комплекс должен обязательно включать в себя определение уровня тиреоидных гормонов и скинтиграфию щитовидной железы [3, 5]. Многие пациенты старшей возрастной группы, у которых высок риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза, имеют сопутствующую коронарную патологию, не позволяющую использовать препараты тиреоидных гормонов в супрафизиологических дозах. Естественно, что пациентам с многоузловым зобом, у которых исходный уровень ТТГ в крови ниже 1 мЕд/л, терапия L-тироксина не показана, а наличие узлового токсического зоба требует более радикального метода лечения (оперативное лечение или применение радиоактивного йода).

Таким образом, суммируя вышеизложенное, можно сформулировать несколько положений.

1. Применение L-тироксина в лечении узлового эутиреоидного зоба является обоснованным и дает положительный клинический эффект. Длительность лечения L-тироксина должна составлять 12 мес.

2. После отмены L-тироксина и при отсутствии противопоказаний больной с узловым эутиреоидным зобом может быть переведен на лечение йодидом калия в профилактической дозировке.

3. При наличии исходных противопоказаний к использованию L-тироксина больным с солитарным узловым эутиреоидным зобом можно назначать терапию йодидом калия в профилактической дозировке.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронштейн М. Э., Макаров А. Д., Артемова А. М. др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — Т. 40, № 2. — С. 36—39.
2. Бронштейн М. Э. // Там же. — 1997. — № 6. — С. 30—38.
3. Внотченко С. А., Океанова Г. А., Бронштейн М. И. и др. // Там же. — 1993. — № 6. — С. 30—33.
4. Герасимов Г. А. // Там же. — 1992. — № 6. — С. 26—27.
5. Герасимов Г. А., Трошина Е. А. // Там же. — 1998. — № 5. — С. 35—41.
6. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. и др. // Там же. — № 1. — С. 24—27.
7. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемио-

- логия, диагностика, профилактика): Метод. пособие. — М., 1999.
8. Дедов И. И., Трошина Е. А., Александрова Г. Ф. Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы: Руководство для врачей. — М., 1999
  9. Belfiore A., Runello S., Tomaselli L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 331–334.
  10. Cavalieri R. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 177–181.
  11. Celani M. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1983. — Vol. 56. — P. 283–287.
  12. Celani M., Mariani M., Mariani G. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1990. — Vol. 123. — P. 603–608.
  13. Cooper D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 331–334.
  14. Corvilain B., Laurent E., Lecomte M. // Ibid. — 1994. — Vol. 79. — P. 152–159.
  15. Corvilain B., Van Sande J., Dumont J. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 107–113.
  16. Derwahl M. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 104. — P. 32–35.
  17. Dugrillon A., Garner R. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 735–743.
  18. Dugrillon A. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 104. — P. 41–45.
  19. Dunn J., Semigran M., Delange F. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 101–106.
  20. Gharib H., James E., Charboneau J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 70–75.
  21. Hintze G., Emrich D., Kobberling J. // Horm. Metab. Res. — 1985. — Vol. 17. — P. 362–365.
  22. Hintze G., Emrich D., Kobberling J. // Eur. J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 19. — P. 527–534.
  23. Kahaly G., Dienes H., Beyer J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4049–4953.
  24. Kimura E., Kopp P., Zbaeren J. et al. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 119–125.
  25. Koutras D. // Thyroidol. Clin. Exp. — 1993. — Vol. 5. — P. 49–55.
  26. La Rosa G., Lupo L., Giuffrida D. et al. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 1–8.
  27. La Rosa L., Ippolito A., Lupo L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 4385–4387.
  28. Lima N., Knobel M., Cavaliere H. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 691–697.
  29. Mainini E., Martinelli I., Morandi G. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1995. — Vol. 18. — P. 796–799.
  30. Miloni E., Studer H. // J. Mol. Med. — 1980. — Vol. 4. — P. 7–20.
  31. Papini E., Bacci V., Panunzi C. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38. — P. 507–513.
  32. Papini E., Petrucci L., Guglielmi R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 780–783.
  33. Reverter J., Lucas A., Salinas I. et al. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 36. — P. 25–28.
  34. Saller B., Hoermann R., Ritter M. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1991. — Vol. 125. — P. 662–667.
  35. Schurch M., Peter H., Gerber H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 1224–1229.
  36. Shingu K., Fujimori M., Ito K. et al. // Endocr. J. — 1998. — Vol. 45, N 1. — P. 35–43.
  37. Studer H., Peter H., Gerber H. // Endocr. Rev. — 1989. — Vol. 10. — P. 125–135.
  38. Studer H., Derwahl M. // Ibid. — 1995. — Vol. 16. — P. 411–426.
  39. Thompson S., Franklyn J., Watkinson J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1336–1341.
  40. Tseloni-Balafouta S., Katsouyanni K., Kitsopaniades J. et al. // Thyroidology. — 1991. — Vol. 3. — P. 75–78.
  41. Van der Laan B. F., Freeman J. L., Asa S. L. // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 67–73.
  42. Vigneri R., Pelizzio V., Squatrito S. et al. Elimination of Iodine Deficiency Disorders in Central and Eastern Europe, CIS and Baltic States. — Geneva, 1997.
  43. Yusa R., Eggo M., Meikoth J. et al. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2. — P. 141–145.
  44. Zelmanovitz F., Genro S., Gross J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3881–3885.

Поступила 29.02.2000

© Е. И. КОНДРАТЬЕВА, Т. В. КОСЯНКОВА, 2002

УДК 616.379-008.64-06-092:546.172.6-31

Е. И. Кондратьева, Т. В. Косянкova

## ГЕНЫ СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА (NOS) В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Сибирский государственный медицинский университет, НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН. Томск

Молекулярная генетика открыла принципиально новые перспективы в познании природы сахарного диабета (СД) [9]. Изучение генетических факторов риска при мультифакториальных заболеваниях, к которым относится и СД, имеет особенности, обусловленные концепцией молекулярной генетики об ассоциации полиморфных генетических маркеров с предрасположенностью или устойчивостью к развитию патологии. Изучение этих маркеров позволяет определить риск развития патологии, сформировать группы повышенного риска, организовать их мониторинг и в случае необходимости назначать превентивную терапию [9].

Последнее десятилетие в биологии ознаменовано важным событием: установлено, что простейшее химическое соединение — оксид азота (NO) — непрерывно продуцируется ферментативным путем в организме животных и человека, выполняя функции одного из универсальных регуляторов метаболизма. Лавинообразный рост публикаций (более 60 тыс.) по биологии NO, начавшийся с конца

80-х годов, позволил редакции журнала "Science" в 1992 г. провозгласить NO молекулой года [18], а решением Шведской академии наук за открытие функциональной активности NO в сердечно-сосудистой системе была присуждена Нобелевская премия по медицине за 1998 г. американским ученым Роберту Форчготу, Фериду Мьюрэду и Луису Игнарро ("Оксид азота как сигнальная молекула сердечно-сосудистой системы" [4]). Это открытие уже привело к важным последствиям в медицине, не менее существенное значение оно имеет и для биологии в целом, сформировав особую область биологии — биологию NO [5]. Спектр направлений в этой области огромен и охватывает практически все разделы биологии и медицины. Поскольку NO имеет отношение почти ко всем метаболическим и физиологическим процессам, есть все основания полагать, что исследовательские работы в этой области помогут решать не только фундаментальные биологические задачи, но и прикладные, особенно медицинские.