2. При увеличенной ЩЖ у детей определение уровня ИСЙ позволяет проводить дифференциальную диагностику между гипертрофической формой АТ и ДНЗ: снижение концентрации ИСЙ ниже 200 мкг/г характерно для АТ; при ДНЗ у детей в Москве концентрация ИСЙ составляет 500 ± 40 мкг/г.

ЛИТЕРАТУРА

- Бронитейн М. Э. // Пробл. эндокринол. 1991. № 2. С. 6—10.
- Томашевский И. О., Томашевский Д. И. / Мед. радиол. 1991. — № 3. — С. 19—22.

- 3. *Томашевский И О., Томашевский Д. И.* // Там же. № 6. С. 17—20.
- Томашевский И. О. // Пробл. эндокринол. 1996. № 3. С. 29—32.
- Шилин Д. Е., Касаткина Э. П., Пыков М. И. и др. // Актуальные проблемы эндокринологии. Тезисы докладов 3-го Всероссийского съезда эндокринологов. М., 1996. С. 173.
- Hoffer P. B., Bernstein J., Gottschalk A. // Semin. Nucl. Med. 1971. – Vol. 1, N 3. – P. 379–389.
- Imanishi Y., Ehara N., Mori J. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. 1991. Vol. 15, N 2. P. 287—290.
- 8. *Kasagi J., Kobe I. //* Thyroid int. 1995. N 5/6. P. 3—5.
- X-ray Fluorescent Scanning of the Thyroid / Eds M H. Jonckheer, F. Deconinck. — Boston, 1983.

Поступила 03.03.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

VIIK 616.441-006.5-053.2-08

Т. Е. Таранушенко, А. Я. Панфилов, С. А. Догадин

ЛЕЧЕНИЕ ДИФФУЗНОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ

Красноярская государственная медицинская академия, Краевая детская клиническая больница, Краевой эндокринологический центр

Высокая распространенность диффузного эутиреоидного зоба и недостаточная эффективность консервативной терапии, направленной на нормализацию тиреоидного объема, определяют необходимость анализа и поиска оптимальных методов лечения. Проведен анализ результатов лечения тироксином и йодидом калия (антиструмином) 110 детей с диффузным эутиреоидным зобом, проживающих в регионе с йодным дефицитом средней степени тяжести. Диагноз верифицирован клиническими данными, ультразвуковым и гормональным исследованиями. Установлено, что на фоне приема тироксина и антиструмина динамика тиреоидного объема может быть разнонаправленной, т. е. зобно-измененная щитовидная железа может уменьшаться в размерах, увеличиваться, достигать нормы или оставаться без изменений. Терапевтическое воздействие тироксина и антиструмина на степень снижения тиреоидного объема и частоту положительных результатов при длительности лечения до 6 мес достоверно не различается. Тироксин в дозе 2-2,5 мкг/кг в сутки способствовал уменьшению и нормализации объема щитовидной железы. Эффективность использования тироксина достоверно возрастала при назначении препарата более чем на 6 мес. Йодид калия (антиструмин) в дозе 2000 мкг в неделю (что эквивалентно 200 мкг йода в сутки) приводил к уменьшению размеров зоба и нормализации объема железы. Наиболее благоприятные результаты достигнуты при лечении антиструмином сроком до 6 мес. При более продолжительном приеме препарата отмечена тенденция к увеличению частоты нежелательных эффектов лечения (увеличение тиреоидного объема).

High prevalence of diffuse euthyroid goiter and inefficiency of conservative treatment aimed at normalization of thyroid volume necessitate search for optimal methods of treatment.

Results of thyroxin and potassium iodide (antistrumin) therapy of 110 children with diffuse toxic goiter, living in a region with medium-grave iodine deficiency, are analyzed. The diagnosis was verified by clinical data, ultrasonic examinations, and hormone measurements.

Changes in the volume of the thyroid under the effect of thyroxin and antistrumin therapy could be variously directed: the involved thyroid might enlarge, shrink, or not change at all. Therapeutic effects of thyroxin and antistrumin on the degree of thyroid decrease and incidence of positive results after 6-month therapy were virtually the same.

Thyroxin in a daily dose of 2.0-2.5 µg/kg promoted a decrease and normalization of the thyroid size. Efficacy of thyroxin significantly increased if it was used longer than for 6 months.

Potassium iodide (antistrumin) in a weekly dose of 2000 μg (equivalent to daily 200 μg iodine) led to decrease of goiter size and normalization of the thyroid volume. The best results were observed after a no more than 6-month course of treatment. A longer course brought about a tendency to a higher incidence of untoward effects (enlargement of the thyroid).

До настоящего времени отсутствует единый подход к консервативной терапии диффузного зутиреоидного зоба у детей. Варианты лечебной тактики различны: монотерапия тироксином (T_4) , монотерапия физиологическими дозами йода, комбинация левотироксина с йодом. Каждый из указанных методов лечения имеет как преимущества, так и недостатки.

Положительный эффект T_4 при зобе связывают с прекращением стимулирующего влияния тиреотропного гормона (ТТГ) на щитовидную железу, нормализацией интратиреоидального кровотока и восстановлением морфологической структуры (уменьшением размеров фолликулярных клеток). Однако после прекращения приема препара-

та за относительно короткий срок (несколько недель) может развиться "синдром отмены" с увеличением объема щитовидной железы из-за снижения уровня интратиреоидального йода на фоне лечения T_4 . К недостаткам монотерапии T_4 относят также возможность индуцирования гипертиреоза и необходимость коррекции дозы вследствие различных обстоятельств (присоединение других заболеваний, прием лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм тиреоидных гормонов и т. д.) [2, 3, 6, 7, 9, 13].

Применение препаратов йода с лечебной целью также оказывает положительное влияние на тиреоидную структуру (предупреждает гипертрофию и гиперплазию щитовидной железы, которые

инициируются интратиреоидальным дефицитом йода и ростстимулирующими факторами), уменьшает размеры зоба и обеспечивает насыщение железы йодом. К недостаткам монотерапии йодом относят возможность манифестации аутоиммунных нарушений в щитовидной железе, развитие йодиндуцированного гипертиреоза и недостаточный эффект от лечения в тех случаях, когда йодному дефициту не принадлежит ведущая роль в развитии зоба (при участии в генезе зоба факторов дисгормоногенеза и(или) других струмогенов) [1—3, 7, 11].

Таким образом, оба метода монотерапии имеют как преимущества, так и недостатки и нуждаются в дальнейшем изучении с оценкой результативности их применения при диффузном эутиреоидном зобе. Не исключается, что эффективность использования того или иного вида лечения зависит от экологических особенностей региона (йодный дефицит разной степени тяжести, микроэлементный дисбаланс, антропотехногенные нагрузки и т. д.) [2, 3, 7]. В связи с этим поставлена цель — сравнить терапевтический эффект T_4 и йодида калия (антиструмина) при диффузном эутиреоидном зобе у детей, проживающих в регионе со средней степенью тяжести йодного дефицита.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения 110 детей с диффузным эутиреоидным зобом (31 мальчик и 79 девочек) в возрасте 9—14 лет. Диагноз верифицирован клиническими данными, ультразвуковым (УЗИ) и гормональным исследованиями. УЗИ проводили на аппарате "Aloka-500" (Япония), работающем в реальном масштабе времени с использованием линейного датчика с частотой 7,5 мГц. Для оценки объема щитовидной железы использовали нормативы F. Delange и соавт. [5].

Функциональное состояние щитовидной железы оценивали методом радиоиммунологического анализа с использованием стандартных тест-наборов: в сыворотке крови определяли содержание T_4 , трийодтиронина (T_3) , $TT\Gamma$.

Лечение T_4 и антиструмином начинали после проведения необходимого обследования. T_4 назначали в среднесуточной дозе 2-3 мкг/кг угром, до еды, антиструмин — в средней дозе 2 таблетки в неделю, что эквивалентно 200 мкг йода в сутки. Эффективность проводимой терапии оценивали по клиническим данным и результатам ультрасонографической волюмометрии.

Статистическую обработку осуществляли по общепринятой методике с применением вариационного и корреляционного анализа. Данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и сигмального отклонения (σ). Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента. Математическую обработку проводили на IBM PC AT в системе электронных таблиц Exell фирмы "Microsoft".

Результаты и их обсуждение

Проведен анализ лечения диффузного эутиреоидного зоба у детей, получающих различные виды терапии.

В 1-ю группу вошли 63 ребенка (17 мальчиков и 46 девочек) с диффузным эутиреоидным зобом (средний возраст детей 11.06 ± 2.54 года). По данным волюмометрии средний объем щитовидной железы в группе до начала лечения составил $168,91 \pm 70,80\%$ от половозрастной нормы. Ультразвуковая структура щитовидной железы у всех детей данной группы была однородной; нормальная эхогенность тиреоидной ткани отмечена у 42 (66,6%) детей, повышение эхогенности — у 19 (30,2%), диффузное снижение эхогенности — у 2 (3,2%). Показатели гормонального исследования соответствовали эугиреозу (в среднем по группе: ТТГ = $= 2,37 \pm 1,23$ МЕ/л; $T_4 = 119,31 \pm 27,95$ нмоль/л; $T_3 = 2,51 \pm 0,54$ нмоль/л). Всем детям данной группы назначали T_4 в дозе 2,22 \pm 0,63 мкг/кг в сутки при средней продолжительности лечения 5.61 ± 2.36 Mec.

Анализ результатов лечения в данной группе показал следующее: на фоне лечения T_4 в 71% случаев отмечены нормализация и уменьшение объема щитовидной железы, которые зарегистрированы соответственно у 27 и 44% обследованных (положительный эффект проводимой терапии). Уменьшение объема железы в среднем по группе составило 25,5 \pm 18,3%. У 11% детей определялось увеличение объема щитовидной железы (отрицательный эффект терапии).

Во 2-ю группу включили 47 детей (14 мальчиков и 33 девочки), средний возраст которых составил 10,26 ± 2,54 года. По данным сонографии средний объем щитовидной железы составил $132,94 \pm 39,64\%$ от нормы, при этом у 38 (80,0%) детей структура щитовидной железы была неизмененной, повышение и снижение эхогенности регистрировались у 7 (14,9%) и 2 (4,3%) пациентов соответственно. Эутиреоидная функция щитовидной железы подтверждена данными гормонального исследования (в среднем по группе: ТТГ = $= 2,09 \pm 0,98$ ME/л; $T_4 = 121,49 \pm 25,95$ нмоль/л; $T_3 = 2,19 \pm 0,46$ нмоль/л). Все дети 2-й группы после подтверждения диагноза диффузного эутиреоидного зоба получали антиструмин по 2 таблетки в неделю, средняя продолжительность лечения составила 11,02 ± 9,33 мес.

Оценка проведенного антиструмином лечения показала, что положительный эффект от проводимой терапии с нормализацией и уменьшением размеров щитовидной железы отмечен только у 59,6% детей, при этом объем щитовидной железы уменьшился в среднем на $14,47\pm8,55\%$. В 34% случаев регистрировалось увеличение тиреоидного объема в среднем на $35,19\pm40,94\%$. Отсутствие эффекта от проводимой терапии (сохранение прежнего объема щитовидной железы) отмечено у 6,4% пациентов данной группы.

Сравнение результатов лечения в анализируемых группах показало достоверно более высокую частоту случаев с отрицательным эффектом терапии (с увеличением объема щитовидной железы) при назначении антиструмина по сравнению с T_4 (p < 0.05). Кроме того, по данным УЗИ у 2 детей с увеличенным тиреоидным объемом на фоне приема антиструмина отмечено изменение эхогенности. Возможно, что появление неоднородности (гетерогенности) структуры тиреоидной ткани не связано с приемом антиструмина и являет-

ся отражением прогрессирования морфологической трансформации зобно-измененной железы. Не исключается, что отрицательный эффект от приема антиструмина обусловлен и другими причинами, скрытыми от врача: самовольным изменением дозы препарата, отказом от лечения, нерегулярностью приема антиструмина и т. д. Однако нельзя не учитывать тот факт, что назначение антиструмина не является в полной мере физиологическим методом восполнения эндогенных запасов йода. Установлено, что избыточные дозы йода, которые не причиняют вред нормальной железе, могут вызывать изменения в йодистощенной железе в связи с развитием "эффекта йодного переполнения" [7].

Учитывая значительные колебания сроков лечения как в 1-й, так и во 2-й группе, проанализировали эффективность терапии в зависимости от длительности приема лекарственного препарата. В соответствии с этим среди пациентов, получающих Т₄, выделены 3 подгруппы: 1-я подгруппа — дети, которые принимали Т₄ в течение 3 мес; 2-я подгруппа — лечение T_4 от 4 до 6 мес $(4.82 \pm 0.86 \text{ мес})$ и 3-я подгруппа — прием препарата более 6 мес $(8,48 \pm 1,53 \text{ мес})$. Среднесуточная доза T_4 в рассматриваемых подгруппах не имела достоверных различий. Положительный эффект от лечения с нормализацией и уменьшением объема щитовидной железы в анализируемых подгруппах отмечен соответственно в 42,9, 71,4 и 85,7% случаев. Частота встречаемости положительных результатов лечения имела достоверные различия в 1-й и 3-й подгруппах (p < 0.001). По мере увеличения сроков терапии уменьшалось количество детей с неизмененным или нарастающим объемом щитовидной железы. Количество пациентов, у которых отсутствовала динамика объема щитовидной железы на фоне лечения, уменьшилось с 42,9% в 1-й подгруппе до 14,3% в 3-й подгруппе (p<0,05). При сроке лечения T_4 более 6 мес $(8,48 \pm 1,53 \text{ мес})$ эффективность проводимой терапии оказалась самой высокой: нормализация размеров щитовидной железы отмечена у 28,6% обследованных, уменьшение объема (в среднем на $27,1\pm16,9\%)$ — у 57,1%, сохранение прежнего объема — у 14,3%; увеличения размеров щитовидной железы не наблюдалось.

Аналогичная сравнительная оценка эффективности лечения проведена во 2-й группе детей, получающих антиструмин. Распределение с учетом длительности лечения было следующим: 1-я подгруппа — прием антиструмина менее 6 мес $(4,22\pm0,73~\text{мес}),\ 2$ -я — от 6 до 12 мес $(9,71\pm1,90~\text{мес})$ и 3-я — лечение более 12 мес $(20,21 \pm 12,41 \text{ мес})$. Положительный результат лечения с нормализацией и уменьшением размеров щитовидной железы в рассматриваемых подгруппах составил соответственно 68,8, 47,1 и 64,3%. Степень снижения тиреоидного объема не имела достоверных различий в анализируемых подгруппах и составила в среднем 14,47 ± 8,55% от исходного значения. Увеличение сроков приема антиструмина не оказывало существенного влияния на частоту эпизодов с положительным эффектом от терапии. Однако отмечена тенденция к увеличению частоты случаев с нарастанием объема щитовидной железы при более продолжительном приеме препарата: во 2-й и 3-й подгруппах тиреоидный объем увеличился у 47,1 и 35,7% обследованных против 18,7% детей в 1-й подгруппе с самым коротким сроком лечения (до 6 мес). Средний прирост объема щитовидной железы в группе составил $35,19 \pm 40,94\%$ от исходного значения (до начала терапии).

Сравнение влияния Т₄ и антиструмина на размеры щитовидной железы показало, что при одинаковых сроках лечения (до 6 мес) положительный результат терапии с уменьшением и нормализацией тиреоидного объема отмечен у 71,4 и 68,8% детей с диффузным эутиреоидным зобом соответственно. Увеличение размеров железы при данной длительности лечения регистрируется у 17,9 и 18,7% детей соответственно, однако при более длительной терапии антиструмином возрастает число отрицательных результатов. С учетом полученных данных и в соответствии с рекомендациями по лечению диффузного эутиреоидного зоба препаратами йода сроки до 6 мес, вероятно, следует рассматривать как оптимальные при использовании антиструмина.

Отсутствие ожидаемого положительного эффекта при проведении монотерапии T_4 или препаратами йода (в данном случае антиструмином) может быть обусловлено различными причинами: степенью йодного дефицита, неадекватностью дозы, длительностью лечения, индивидуальной чувствительностью к препарату, невыполнением и несоблюдением пациентом врачебных рекомендаций и т. д. Однако даже с учетом перечисленных выше причин известно, что по-настоящему эффективной может быть только такая терапия, которая направлена на этиопатогенетические механизмы заболевания.

Установлено, что диффузное увеличение щитовидной железы обусловлено двумя основными механизмами: накоплением коллоида в фолликулах (увеличением размеров фолликулов) с развитием коллоидного зоба при повышении уровня ТТГ в крови и пролиферацией фолликулярных клеток (гиперплазией фолликулов) с развитием паренхиматозного зоба при дефиците йода [7]. Часто имеет место сочетание обоих механизмов в развитии зоба. Очевидно, что при соответствии терапии морфологическому варианту зоба (назначение T_4 при коллоидном зобе и соответственно препаратов йода при паренхиматозном зобе) должна возрастать эффективность лечения.

Учитывая, что пусковым механизмом в развитии диффузного эутиреоидного зоба в эндемичных регионах является йодная недостаточность с последующим повышением уровня ТТГ (после наступления "йодного истощения" в щитовидной железе), возможно, более оправданной "стартовой" терапией в йоддефицитных регионах следует считать назначение препаратов йода в дозах, соответствующих возрастным физиологическим потребностям (препарат выбора — "йодид") [1, 9, 11, 12]. Однако при отсутствии положительной динамики по данным волюмометрии через 6 мес от начала лечения йодом оправдан пересмотр дальнейшей лечебной тактики с решением вопроса о назначении Т₄ при обязательном регулярном контроле тиреоидного объема каждые 6 мес. Отмена Т₄ при нормализации объема щитовидной железы должна сопровождаться назначением физиологических доз йода [2, 6, 8, 13].

Выводы

1. Изменения объема диффузного эутиреоидного зоба на фоне приема T_4 и антиструмина разнонаправленны. На фоне лечения размеры щитовидной железы могут уменьшаться, увеличиваться, достигать нормы или оставаться прежними.

2. Терапевтическое воздействие T_4 и антиструмина на степень снижения тиреоидного объема и частоту положительных результатов при длительности лечения до 6 мес достоверно не различается.

- 3. Т₄ в дозе 2—2,5 мкг/кг в сутки (в среднем 2,2 мкг/кг в сутки) способствовал уменьшению и нормализации объема зобно-измененной щитовидной железы. Эффективность использования Т₄ зависела от длительности лечения и достоверно возрастала при назначении препарата более чем на 6 мес.
- 4. Антиструмин в средней дозе 2 таблетки в неделю приводил к уменьшению размеров зоба и нормализации объема железы. Наиболее благоприятные результаты получены при лечении антиструмином сроком до 6 мес. При более продолжительном приеме препарата отмечена тенденция к увеличению частоты нежелательных эффектов лечения (увеличение тиреоидного объема).

5. Длительное (более 6 мес) назначение препаратов йода в дозах, превышающих физиологиче-

ские потребности, увеличивает частоту отрицательных результатов лечения при диффузном эутиреоидном зобе.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Дедов И. И. // Лечение и профилактика эутиреоидного зоба: Материалы Моск. гор. конф. эндокринологов. М., 1997. С. 13—17.
- 2. Касаткина Э. П. // Там же. С. 20-26.
- 3. Benker G. // The Thyroid and Iodine. European Thyroid Symposium. Warsaw, 1996. P. 101—113.
- 4. Buergi H. // Schweiz. med. Wochenschr. 1988. Bd 118, N 50. S. 1881—1885.
- Delange F., Benker G., Eber O. et al. // Eur. J. Endocrinol. 1997. – Vol. 136. – P. 180–187.
- Gaertner R. // Acta med. austr. 1994. Vol. 21, N 2. P. 44—47.
- Gerber H. // The Thyroid and Iodine. European Thyroid Symposium. Warsaw, 1996. P. 65—75.
- 8. Grabski J., Kubica E. // Pol. Tyg. Lek. 1989. Vol. 44, N 7-8. P. 195—198.
- 9. Hintze G., Kobberling J. // Klin. Wochenschr. 1987. Bd 65, N 13. S. 583—589.
- Koutras D. A., Karaiskos K. S., Piperigos G. D. et al. // Endocrinol. exp. 1986. Vol. 20. P. 57—65.
- Leisner B., Henrich B., Knorr D., Kantlehner R. // Acta endocrinol. 1985. Vol. 108, N 1. P. 44—50.
- Pfannenstiel P. // Dtsch. med. Wochenschr. 1988. Bd 113, N 9. — S. 326—331.
- 13. Wilders-Truschnig M. M., Warnkross H., Leb G. et al. // Clin. Endocrinol. 1993. Vol. 39, N 3. P. 281—286.

Поступила 02.02.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.441-053.2-02:614.876]-072.7

С. И. Сычик, А. Н. Стожаров, Б. К. Воронецкий

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ ВНУТРИУТРОБНО В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ $^{\mathrm{1}}$

Кафедра радиационной медицины и экологии (зав. — проф. А. Н. Стожаров) Минского государственного медицинского института

Сформирована когорта детей, получивших облучение внутриутробно после катастрофы на Чернобыльской АЭС (422 человека). Индивидуальная поглощенная доза на щитовидную железу (ШЖ) плода рассчитана на основе прямых измерений мощности дозы над ЩЖ матери и составила от 0,01 до 4,5 Гр. Средняя поглощенная доза ЩЖ у беременных женщин равнялась $24,09 \pm 1,17$ сГр, у пренатально облученных детей — $44,74 \pm 2,58$ сГр. Для изучения тиреоидного статуса выделено 195 облученных детей и 220 детей контрольной группы. Содержание гормонов ЩЖ определяли радиоиммунным и иммуноферментным методом с помощью стандартных диагностических наборов. Показано, что у пренатально облученных детей обоего пола наблюдается достоверное увеличение концентрации трийодтиронина в сыворотке крови по отношению к контролю (мальчики р < 0,05, девочки р < 0,01). У облученных мальчиков наблюдается достоверное снижение уровня тироксина (р < 0,05) и тироксинсвязывающего глобулина — $TC\Gamma$ (p < 0,05) в сыворотке по отношению к контролю. У облученных девочек практически не отмечено снижения уровня тироксина, но наблюдается тенденция к увеличению уровня тиреоглобулина (t = 1,6) и к уменьшению содержания $TC\Gamma$ (t=1,7) по отношению к контролю. Средние уровни тиреотропного гормона и свободного тироксина в сыворотке крови у детей обеих групп и обоего пола находились в пределах нормы. При этом средняя концентрация ТСГ в сыворотке была ниже нормы у детей обеих групп. Полученные результаты могут свидетельствовать о нарушении функции ЩЖ у пренатально облученных радиоактивным йодом детей в отдаленные сроки после облучения.

A cohort of children exposed in utero after the Chernobyl accident is formed (n=422). Individual absorbed dose (AD) for the fetal thyroid was estimated from direct measurements of dose power for the maternal thyroid and was 0.01-4.5 Gy. The mean AD for the thyroid of pregnant women was 24.09±1.17 sGy, that of prenatally exposed children 44.74+2.58 sGy. Thyroid status of 195 exposed children and 220 controls is examined. Thyroid hormones were radioimmunoassayed and measured by enzyme immunoassay using standard diagnostic kits. Serum triiodothyronine concentrations were significantly increased in prenatally exposed children of both sexes (p<0.05 for boys and p<0.01 for girls). Serum thyroxin and thyroxin-binding globulin (TBG) levels were decreased in exposed boys in comparison with the control (p<0.05). In exposed girls thyroxin levels were virtually normal, but there was a tendency to an increase of thyroglobulin (t=1.6) and to a decrease of TBG (t=1.7) in comparison with the control. The mean TBG concentration in the serum was below the norm in both groups. The results can be indicative of thyroid dysfunction in remote periods after prenatal exposure to radioactive iodine.

¹ Авторы выражают искреннюю благодарность канд. мед. наук З. В. Заборовской за ценные замечания при обсуждении работы.