

блюдать в динамике в течение 1—2 мес. С позиции экономической выгоды не всегда есть необходимость назначения ^{123}I . Динамическое наблюдение за функцией щитовидной железы поможет поставить диагноз без использования ^{123}I .

У 12,4% пациентов нашей группы гипертироксинемия была вызвана бессимптомным тиреоидитом, и частота бессимптомного тиреоидита составила только 5,5%. Однако эти данные необходимо

уточнять, так как могут быть пациенты и с асимптоматическим течением заболевания. А в некоторых случаях, даже при наличии выраженных симптомов, врач может не обратить на них внимания. Если у больного были симптомы тиреотоксикоза, такие как сердцебиения, нарушения сна или потеря в массе тела, ему необходимо провести оценку функции щитовидной железы.

Поступила 17.02.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2000

УДК 616.441-006.51-085]-07

И. О. Томашевский, Г. А. Герасимов, А. М. Артемова, Д. И. Томашевский,
В. Г. Герасимов, Г. Бенкер

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ТИРОКСИНА И ЙОДТИРОКСОМ БОЛЬНЫХ С ДИФФУЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ В МОСКВЕ¹

Клиническая больница Центральной медико-санитарной части № 119 Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве Российской Федерации, Москва — Химки, Эндокринологический научный центр РАМН; фирма "Merck KGaA"
Дармштадт, Германия

Целью работы явилось сравнительное изучение эффективности лечения комбинированным препаратом тироксина и йода (ТИ) и монотерапии тироксином (Т) у больных диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) с последующей оценкой влияния приема йода.

Исследование проводили в амбулаторных условиях двойным слепым методом у 46 женщин с ДНЗ в возрасте 18—50 лет: 22 женщинам был назначен комбинированный препарат ТИ, содержащий 100 мкг L-тироксина и 100 мкг йодида калия в одной таблетке (йодтирокс фирмы "Мерк"), 24 пациенткам назначали монотерапию Т в фиксированной дозе 100 мкг (эутироекс фирмы "Мерк"). Через 1 год после терапии названными препаратами 15 женщинам проведено лечение препаратом йодированного масла (липидол фирмы "Гуэрбет"), содержащим 380 мг йода. У всех женщин до и во время лечения определяли объем щитовидной железы (ЩЖ), концентрацию интратиреоидного стабильного йода (ИСЙ), тиреотропный гормон гипофиза, свободные трийодтиронин и тироксин, антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе в крови.

Установлено, что лечение препаратами Т и ТИ в равной степени снижает объем ЩЖ при ДНЗ. Концентрация ИСЙ на фоне лечения ТИ уменьшается менее значительно, чем при монотерапии Т. Через 12 мес после прекращения лечения Т или ТИ объем ЩЖ возрастает до исходных показателей, а концентрация ИСЙ остается сниженной. Прием йодированного масла ведет к уменьшению объема ЩЖ (менее выраженному, чем при лечении Т или ТИ) и увеличению концентрации ИСЙ.

The efficiency of therapy with a combined thyroxin-iodine drug and monotherapy with thyroxin was compared in patients with diffuse nontoxic goiter (DNG), and the effect of iodine intake was evaluated. The study was carried out in an outpatient setting by the double blind method in 46 women aged 18–50 years with DNG: 22 were treated by the combined drug (TI) containing 100 µg L-thyroxin and 100 µg potassium iodide per tablet (Iodthyrox, Merck KGaA) and 24 were treated by thyroxin (T) in a dose of 100 µg (Euthyrox, Merck KGaA). The treatment was administered for 1 year. A year after this treatment, 15 women were treated with iodinated oil (IO) (lipidol capsules, Guerbet) containing 380 mg iodine. Thyroid volume, concentrations of intrathyroidal stable iodine (ISI), pituitary thyrotropic hormone, free triiodothyronine and thyroxin, and antibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase in the blood were evaluated in all women before and during treatment.

Therapy with T and TI equally decreased the size of the thyroid in DNG. ISI concentration decreased during TI treatment less than during monotherapy. Thyroid volume increased to the pre-treatment size 12 months after therapy with T or TI was discontinued, while ISI concentration remained lowered. Administration of IO led to a decrease in the thyroid size, less pronounced than during T or TI treatment, and to an increase in ISI concentration.

Одним из наиболее распространенных препаратов для лечения диффузного нетоксического зоба (ДНЗ) является тироксин (Т). Однако при лечении ДНЗ этим лекарственным средством длительное время (более 4 мес) уровень йода непосредственно в органе существенно снижается [1, 6, 8]. Это является нежелательным эффектом терапии, что доказано экспериментальными и клиническими исследованиями. Интратиреоидный дефицит йода вызывает

повышенную чувствительность к тиреотропному гормону гипофиза и сам по себе является одним из пусковых механизмов клеточного роста, действующего через активацию ряда ростовых факторов в клетках щитовидной железы (ЩЖ) [3–5, 12].

Ряд исследователей [7, 9–12] показали, что описанный выше нежелательный эффект лечения Т мог бы быть нивелирован сочетанием с препаратами йодида калия. В настоящее время комбинированное лечение ДНЗ считается более оправданным, чем монотерапия йодом [1, 12]. Однако до настоящего времени остается спорным вопрос: насколько выше

¹Работа выполнена при финансовой поддержке фирм "Мерк KGaA" (Германия) и "Гуэрбет" (Франция).

эффективность комбинации Т с йодом, чем монотерапии Т.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение эффективности лечения комбинированным препаратом Т и йода (ТЙ) и монотерапии Т у больных ДНЗ с последующей оценкой влияния приема йода.

Материалы и методы

Исследование проводили в амбулаторных условиях двойным слепым методом у 46 женщин с ДНЗ в возрасте 18—50 лет: 22 женщины получали комбинированный препарат ТЙ, содержащий 100 мкг L-тироксина и 100 мкг йодида калия в одной таблетке (Йодтирокс фирмы "Мерк"), 24 пациенткам назначали монотерапию Т в фиксированной дозе 100 мкг (эутирокс фирмы "Мерк"). Названные лекарственные препараты принимали в течение 12 мес 1 раз в день утром за 30 мин до завтрака, а в день контрольного исследования — после взятия крови для исследования тиреоидных гормонов.

Всем обследованным до лечения, каждые 3 мес во время терапии и через 3 мес после окончания лечения проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы с определением структуры и объема щитовидной железы и неинвазивное исследование концентрации интегралеоидного стабильного йода (ИСЙ) с использованием рентгенофлюоресцентного анализа *in vivo* [2], иммуноферментное определение в крови уровня свободных трийодтиронина (свТ₃), Т (свТ₄), базального тиреотропного гормона, антител (до лечения и во время терапии: через 6 и 12 мес от ее начала) к тиреоглобулину (АТГ) и тиреоидной пероксидазе (АТП) с использованием наборов фирмы "Boehringer Mannheim" (Германия).

Концентрацию йода в разовой порции мочи до лечения, на 6-м и 12-м месяце лечения определяли спектрофотометрическим методом в лаборатории биохимии (руководитель — проф. Б. П. Мищенко) Эндокринологического научного центра РАМН.

Через 1 год после завершения терапии ТЙ и Т с помощью УЗИ были выявлены 15 женщин с увеличенным объемом щитовидной железы (более 18 см³), которым однократно перорально были назначены 2 капсулы препарата йодированного масла (ЙМ), содержащие 380 мг йода (липиодол фирмы "Гуэрбет", Франция) и затем через каждые 3 мес в течение года проводили УЗИ щитовидной железы с определением объема и неинвазивное определение концентрации ИСЙ. Тиреоидные гормоны и антитела у этой группы обследованных не определяли.

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1 и 2, уменьшение объема щитовидной железы при лечении ТЙ практически не отличается от такого при монотерапии Т. Достоверное снижение объема органа выявлено через 6 мес от начала терапии, к 12-му месяцу лечения оно доходит до 38—41% от исходного объема. Однако при терапии Т у 5 (21%) из 24 женщин объем железы не нормализовался, в то время как при применении ТЙ этот феномен был отмечен лишь у 1 (4%) из 22 пациенток. Кроме этого, начиная с 6-го месяца лечения, прослеживается существенное снижение уровня ИСЙ при приеме Т по сравнению с ТЙ, хотя кон-

Таблица 1
Объем щитовидной железы и уровень ИСЙ при лечении ДНЗ Т, ТЙ, ЙМ у женщин ($M \pm m$)

Этап исследования	Объем щитовидной железы, см ³	Концентрация ИСЙ, мкг/г	Общее количество ИСЙ, мг
1-й визит (до лечения):			
Т	24 ± 1	610 ± 50	15 ± 1
ТЙ	25 ± 1	640 ± 50	14 ± 1
ЙМ	27 ± 2	360 ± 30	9 ± 1
2-й визит (3 мес лечения):			
Т	19 ± 1*	450 ± 50***	8 ± 1*
ТЙ	20 ± 1*	510 ± 50 ^{нд}	10 ± 1**
ЙМ	27 ± 2 ^{нд}	560 ± 60**	15 ± 1**
3-й визит (6 мес лечения):			
Т	17 ± 1*	270 ± 40*	5 ± 1*
ТЙ	17 ± 2*	360 ± 40*	6 ± 1*
ЙМ	21 ± 2***	570 ± 85***	12 ± 2 ^{нд}
4-й визит (9 мес лечения):			
Т	15 ± 1*	200 ± 30*	3 ± 1*
ТЙ	16 ± 2*	290 ± 30*	5 ± 1*
ЙМ	24 ± 1 ^{нд}	540 ± 65**	13 ± 1**
5-й визит (12 мес лечения):			
Т	15 ± 1*	190 ± 30*	3 ± 1*
ТЙ	15 ± 1*	280 ± 30*	4 ± 1*
ЙМ	24 ± 2 ^{нд}	500 ± 40**	12 ± 1***
6-й визит (3 мес после лечения):			
Т	16 ± 1**	240 ± 25*	4 ± 0,4*
ТЙ	16 ± 1**	350 ± 30*	6 ± 1*

Примечание. Звездочки — достоверность различий показателей с таковыми при 1-м визите: одна — при $p < 0,001$; две — при $p < 0,01$; три — при $p < 0,05$; нд — различие с 1-м визитом недостоверно.

концентрации йода в моче в указанных группах статистически достоверно не различались.

До начала лечения ни у одной из 46 пациенток не были выявлены АТГ и АТП. На фоне лечения Т антитиреоидные антитела были определены у 5 (21%) из 24 пациенток даже через 3 мес после отмены препарата. При терапии же ТЙ антитела появились только у 1 (4%) пациентки. Появление антитиреоидных антител указывает на развитие аутоиммунной реакции на фоне лечения преимущественно Т и в меньшей степени ТЙ.

Через 3 мес после отмены Т и ТЙ происходило некоторое увеличение концентрации ИСЙ (на 10—11%) и объема щитовидной железы (на 5%).

Через 12 мес после завершения лечения Т или ТЙ для повторного обследования были приглашены 15 случайно выбранных пациенток. Установлено, что у всех этих женщин после отмены терапии названными препаратами произошло увеличение объема щитовидной железы (в среднем с 16 ± 1 до 27 ± 2 см³).

Для продолжения лечения ДНЗ у этих пациенток был избран препарат ЙМ — липиодол. Он оказывает пролонгированное действие и способен обеспечить адекватное поступление йода в течение 6—12 мес. Избыток йода выводится из организма в течение первых 30 дней после начала терапии. После приема 2 капсул препарата (380 мг йода в форме ЙМ) происходило уменьшение объема щитовидной железы (в среднем на 20% к 6-му месяцу) и достоверное увеличение концентрации ИСЙ в 1,5 раза. При этом содер-

Таблица 2

Объем щитовидной железы и уровень ИСИЙ, выраженные в процентах, при лечении ДНЗ Т, ТИ и ЙМ ($M \pm m$)

Этап исследования	Объем щитовидной железы	Концентрация ИСИЙ	Общее количество ИСИЙ
			%
1-й визит (до лечения):			
Т	100 ± 4	100 ± 8	100 ± 7
ТИ	100 ± 4	100 ± 8	100 ± 7
ЙМ	100 ± 7	100 ± 8	100 ± 7
2-й визит (3 мес лечения):			
Т	79 ± 2	70 ± 4	54 ± 3
ТИ	79 ± 2	77 ± 5	61 ± 4
ЙМ	97 ± 4	168 ± 15	163 ± 16
<i>p</i>			
3-й визит (6 мес лечения):			
Т	71 ± 2	44 ± 4	32 ± 3
ТИ	71 ± 2	56 ± 4	39 ± 4
ЙМ	80 ± 4	136 ± 11	117 ± 12
<i>p</i>			
4-й визит (9 мес лечения):			
Т	64 ± 2	33 ± 4	21 ± 3
ТИ	62 ± 4	47 ± 5	32 ± 4
ЙМ	84 ± 4	159 ± 20	129 ± 15
<i>p</i>			
5-й визит (12 мес лечения):			
Т	62 ± 2	29 ± 4	19 ± 2
ТИ	59 ± 2	46 ± 4	27 ± 3
ЙМ	86 ± 8	151 ± 16	121 ± 9
<i>p</i>			
6-й визит (3 мес после лечения):			
Т	67 ± 2	39 ± 4	20 ± 3
ТИ	64 ± 2	55 ± 4	28 ± 4
ЙМ	nd	< 0,01	nd
<i>p</i>			

Примечание. *p* — достоверность различий между группами женщин, леченными Т и ТИ; nd — различие недостоверно.

жение йода повысилось до тех же значений, что до начала лечения Т или ТИ. Вместе с тем эффект снижения объема щитовидной железы при терапии ЙМ выражен менее значительно (14–20%) по сравнению с таким при терапии Т или ТИ (38–41%).

Таким образом, при лечении ДНЗ препаратом ТИ объем щитовидной железы к 12-му месяцу терапии снижается на 41%, равно как и при использовании Т. Концентрация ИСИЙ на фоне лечения ТИ снижается на 54%, общее количество йода в железе — на 73%, что достоверно менее выражено, чем при терапии одним Т. Монотерапия Т также более часто индуцирует аутоиммунную реакцию, чем лечение ТИ. На основании этого можно сделать вывод о том, что лечение ТИ не только более эффективно, но и более физиологично, чем монотерапия Т.

Прекращение лечения ТИ или Т ведет к развитию "феномена отмены". Уже через 3 мес после отмены названных препаратов объем железы и уровень йода в ней начинают увеличиваться. Через 12 мес после

прекращения лечения объем щитовидной железы практически возвращается к исходным значениям. При этом содержание йода в железе было устойчиво снижено. По данным ряда авторов [3–5, 12], сниженная концентрация ИСИЙ активирует внутритканевые ростовые факторы и способствует пролиферации клеток щитовидной железы.

Назначение препарата ЙМ этим пациенткам приводит к снижению объема железы через 6 мес после начала приема. Этот эффект выражен слабее, чем при терапии Т или ТИ, но имеет устойчивый характер. При этом содержание интратиреоидного йода возвращается к нормальным показателям.

По-видимому, наиболее оптимальным алгоритмом лечения ДНЗ является использование на начальном этапе комбинированного препарата ТИ. Через 6 мес после уменьшения объема щитовидной железы целесообразно назначение йодидов в виде как лекарственных форм (пищевых добавок), содержащих суточную потребность в этом микроэлементе (100–200 мкг/г), так и пролонгированных препаратов йода. Такой режим терапии позволяет достичь максимального снижения объема щитовидной железы и последующего поддержания эффекта лечения за счет увеличения концентрации интратиреоидного йода.

Выводы

1. Лечение препаратами Т и ТИ в равной степени снижает объем щитовидной железы при ДНЗ.

2. Концентрация интратиреоидного йода на фоне лечения ТИ уменьшается менее значительно, чем при монотерапии Т.

3. Через 12 мес после прекращения лечения Т или ТИ объем щитовидной железы возрастает до исходных показателей, которые имели место в начале терапии, а концентрация интратиреоидного йода остается сниженной.

4. Прием препарата ЙМ ведет к уменьшению объема щитовидной железы (менее выраженному, чем при лечении Т или ТИ) и увеличению концентрации ИСИЙ.

ЛITERATURA

1. Тироид Россия / Под ред. Г. А. Герасимова. — Дармштадт, 1997. — С. 13–18.
2. Томашевский И. О. Рентгенофлюоресцентный анализ интратиреоидного стабильного йода в диагностике и контроле лечения заболеваний щитовидной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998.
3. Bray G. A. // J. Clin. Invest. — 1968. — Vol. 47. — P. 1640.
4. Dugrillon A., Bechner G., Uedelhoven W. M. et al. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 127. — P. 337.
5. Garter R., Greil W. // Ann. Endocrinol. — 1986. — Vol. 86. — P. 116.
6. Hotze A., Bockisch A., Brielle B. et al. // Nuc. Compact. — 1989. — Bd 20. — S. 166.
7. Many M.-C., Denef J.-F., Hamudi S. et al. // J. Endocrinol. — 1986. — Vol. 110. — P. 203.
8. Pfannenstiel P. // Dtsch. Med. Wschr. — 1988. — Bd 113. — S. 326.
9. Saller B., Noermann R., Ritter M. H. et al. // Acta Endocrinol. (Kbh.). — 1991. — Vol. 125. — P. 862–867.
10. Schöffling K., Schumm-Draeger P.-M. // Münch. Med. Wschr. — 1987. — Bd 129. — S. 631.
11. Stubner D., Gartner R., Greil W. et al. // Acta Endocrinol. (Kbh.). — 1987. — Vol. 116. — P. 537.
12. The Thyroid and Tissues / Eds J. Orgazzi et al. — Stuttgart, 1994. — P. 169–175.

Поступила 28.01.99