© Г. А. ГЕРАСИМОВ, 1996

УДК 616.441-085.357-036.8

Г. А. Герасимов

## ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ТИРОКСИНА БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В РОССИИ (ЛЕКЦИЯ)

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Тироксии относится к числу 13 наиболее часто выписываемых препаратов в США. Еще более часто назначается тироксии больным в ряде стран Западной Европы, где вследствие йодного дефицита имеется высокая распространенность заболеваний щитовидной железы. Показанием к применению тироксина является либо обычная заместительная терапия у больных гипотиреозом, либо блокирование секреции тиреотропного гормона (ТТГ) у больных узловым зобом или после операции по поводу рака щитовидной железы.

Гипотиреоз относится к числу распространенных заболеваний: по данным зарубежных авторов, им страдают от 1,5 до 2% женщии и около 0,2% мужчии. Среди лиц старше 60 лет распространенность гипотиреоза еще выше: до 6% женщии и 2,5% мужчии имеют уровень ТТГ, в 2 раза превышающий верхнюю границу пормы. По данным зарубежных исследований, проведенных в зонах без йодного дефицита (Великобритания), узлы шитовидной железы встречаются у 0,8% мужчии и 5% женщин, причем частота узлов увеличивается после 45 лет. В зонах с дефицитом йода в биосфере, к которым относится подавляющая часть территории России, частота узлового зоба у женщин репродуктивного возраста достигает 10% и более. Рак шитовидной железы является наиболее распространенной эндокринной локализацией элокачественных опухолей. В 1984 г. в США было зарегистрировано 10 000 новых случаев рака щитовидной железы.

В течение длительного времени подбор доз тироксина для заместительной и супрессивной терапии носил чисто эмпирический характер и основывался в основном на клинических признаках: динамике массы, пульса, исчезновении явлений микседемы и т. д. В настоящее время существуют

объективные методы контроля дозы тироксина.

Интерпретация результатов исследования уровня ТТГ более подробно описана в другой нашей лекции. Можно лишь сожалеть, что определение уровня ТТГ чувствительным методом доступно лишь сравнительно небольшому числу пациентов, живущих в больших городах, где имеются соответствующим образом оборудованные гормональные лаборатории. Целью заместительной терании является поддержание уровня ТТГ в пределах грании нормы, тогда как супрессивная терания подразумевает использование избыточной дозы тпроксина, подавляющей уровень ТТГ ниже границ нормы, что может сопровождаться появлением более или менее выраженных клинических и лабораторных симптомов тиреотоксикоза. Ниже будет более подробно сказано, что применение избыточных доз тироксина не является полностью безвредным. Вместе с тем ряд зарубежных исследователей продемонстрировали, что до 50% больных гипотиреозом получали избыточную дозу тироксина, о чем свидетельствовал сниженный ниже пормы уровень ТТГ в крови. Клинический опыт терапевтического отделения ЭНЦ РАМН свидетельствует также о том, что в нашен стране значительная часть больных получают неалекватно инзкие дозы пренарата тироксина, что особенно справедливо для нациентов с узловыми формами зоба. Часто встречаемое на практике назначение 25—50 мкг тпроксина больным с узловым зобом (без предварительного определения уровня ТТГ в крови) вряд ли можно назвать целесообразным.

Тирсоидные гормоны и регуляция их секреции. Тпроксин  $(T_4)$  и трийодтиронин  $(T_3)$  содержат в своем составе соответственно 4 и 3 атома йода.  $T_4$  пролушируется только тканью железы. В состоянии эутиреоза только 20%  $T_3$  пролушируется в щитовидной железе, а 80% образуется путем монодейодирования  $T_4$ . При этом около 40%  $T_4$  дейодируется в печени и почках ферментом дейодиназой I типа, относящимся к группе селенопротеннов. Физиологический эффект тиреоидных гормонов осуществляется за счет  $T_3$ , который проникает в

ядро клетки, связывается с ядерным рецептором и регулирует транскрипцию генов. Установлено, что в клетках печени, почек, скелетной мускулатуры и сердца действует  $T_3$ , пропикающий в цитоплазму, а затем в ядро из плазмы крови. Наряду с этим в клетках гипофиза и ЦНС присутствует фермент дейодиназа II типа, который обеспечивает переход  $T_4$  в  $T_3$  непосредственно внутри этих клеток. Таким образом, в периферических тканях действует преимущественно  $T_3$ , а гипофиз и клетки ЦНС чувствительны как к  $T_4$ , так и к  $T_3$ .

Чувствительные методы определения ТТГ в крови. Современные методы иммуноанализа как минимум в 10 раз более чувствительны, чем классические радиоиммунологические методы. Достоинством их является то, что они нозволяют с высокой точностью определять низкие копцентрации ТТГ и дифференцировать подавленный уровень ТТГ от пормального. Более того, в большинстве случаев отпадает исобходимость проведения пробы с тиролиберином (ТРГ), поскольку между базальным уровнем ТТГ и его реакцией на ТРГ существует прямо пропорциональная зависимость. Единственным исключением являются случан гипотиреоза так называемого "центрального" генеза (поражение на уровне гипофиза и/или ЦНС), при которых уровень ТТГ может быть сниженным, нормальным или даже повышенным. Хотя отдельные фирмы-производители наборов могут давать свои собственные нормы для уровня ТТГ, большинство специалистов сходятся на том, что пормальным следует считать уровень ТТГ 0,5—5,0 мЕД/л. Ниже представлены наиболее частые причины низкого уровня ТТГ в крови.

Заболевания:

 автономная функция щитовидной железы (узловой токсический зоб, субклиническое протекание диффузного токсического зоба);

— тяжелое соматическое заболевание;

— высокий уровень хорионического гонадотропина (I триместр беременности, токсикоз беременных, беременность с пузырным заносом, хорионкарцинома);
— после лечения тиреотоксикоза, безболевого или носле-

родового тиреоидита;

- "центральный" (вторичный или третичный) гипотиреоз.

  Лекарственные средства:
  - лечение супрафизиологическими дозами тироксина;

лечение глюкокортикондами;

 введение дофамина или дофаминергических препаратов (бромокриптина);

— введение соматостатина или его аналогов (октреотида). Препараты тироксина. Синтетический тпроксии, используемый в фармацевтических целях, полностью идентичен гироксину, продуцируемому щитовидной железой. Тироксин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (более 80%), причем не выявлено различий во всасывании — при эу- и гипотиреозе. Всасывание происходит но всей длине тонкой кишки. После приема тироксина наибольная его концентрация (примерно 10—15% от исходного уровия) определяется через 3—4 ч и сохраняется более 6 ч. Уровень Та повышается несколько позже, причем на фоне заместительной терапин тироксином концентрация Та сохраняется постоянной. Это представляется важным достринством, поскольку при назначении Та уровень его в крови меняется и может быть ответствен за ряд нобочных эффектов.

На отечественном рынке представлены препараты тироксина в основном германских фирм ("Хеннинг-Берлин", "Берлин-Кеми", "Мерк-Дармигтадт"). За рубежом тироксин выускается во множестве дозировок (например, 11 доз от 25 до 300 мкг в таблетке). На нашем рынке чаще встречается тироксин в дозе 100 мкг. Следует, однако, иметь в виду, что

у нае зарегистрированы и закупаются препараты тироксина в дозе 25 и 50 мкг. В нашей практике имелись случан, когда больные гипотиреозом были ориентированы врачом на прием 1 таблетки тироксина в день (имелись в виду таблетки, содержащие 100 мкг тироксина). При приеме ими 1 таблетки тироксина с меньшей дозировкой, естественно, нарушалась компенсация гипотиреоза. Поэтому больные обязательно должны быть ориентированы на дозу препарата в микрограммах.

Иногда встает вопрос о целесообразности использования комбинированных препаратов, содержащих и тироксин, и трийодпиронии в различных соотношениях. На наш взгляд, если для заместительной терапни назначение препарата одного тироксина желательно, то для супрессивной терапни могут быть использованы только препараты одного тироксина. Это ограничивает сферу использования комбинированных препаратов редкими случаями снижения периферической конверсии  $T_4$  в  $T_3$ .

Факторы, влияющие на дозировку тироксина. Ниже приведены случан, при которых может измениться потребность организма в тироксине:

Повышение потребности в тироксине

Снижение абсорбции в кишечнике:

заболевания слизистой тонкой кишки (например, спру), после операции еюно-еюнального шунтирования или резекции тонкой кишки,

поносы при диабете,

цирроз.

Беременность.

Прием препаратов, снижающих абсорбцию:

холестирамин,

сукралфат.

окись алюминия,

сульфат железа,

возможно, ловастатин.

Препараты, увеличивающие выведение неметаболизированного  $T_4$ :

рифампицин,

карбамазепин.

возможно, фенитони.

Препараты, блокирующие конверсию Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub>:

амподарон,

дефицит селена.

Снижение потребности в тироксине Старение (возраст старие 65 лет).

В этих сизуациях следует более винмательно контролировать дозировку препарата с тем, чтобы уровень ТТГ в крови

находился в соответствующих пределах.

Во время беременности потребность в тироксине в среднем возрастает на 45%, причем уровень ТТГ следует контролировать не реже 1 раза в 2 мес. Сразу после родов доза тпроксина должна быть снижена до таковой до беременности. Вольные должны принимать тироксии не ранее чем спустя 3 ч после приема препаратов, которые могут снизить его абсорбино в кинечнике.

Последствия приема тироксина в супрафизиологической дозе. Даже при отсутствии клинических проявлений избыточные дозы тироксина, блокирующие уровень ТТГ в крови, приводят к изменениям в периферических тканях. Было установлено уменьшение систолических интервалов и увеличение частоты сердцебиений в ночное время, увеличение концентрации в крови печеночных ферментов (аспартати

аланинаминотрансферазы).

Тиреондные гормоны увеличивают костный обмен. У женщий, получающих тироксин в супрафизиологической дозе, было обнаружено увеличение концентрации в крови остеокальцина (маркера увеличенного костного метаболизма) и возрастание экскреции с мочой пиридиновых и дезоксипиридиновых специфических маркеров костной резорбини. У женщий в пременопаузе на фоне избыточной дозы тироксина отмечено уменьшение костной массы позвонков, бедра, в костях запястья, что существенно увеличивает риск переломов. Наличие этого осложнения представляет собой большую проблему, поскольку болыпинство (70%) больных, получавших супрессивную терапию по поводу узлового зоба или рака щитовидной железы, — женщины, а лечение подчас длится много лет.

Заместительная терапия при первичном гипотиреозе. У большинства больных первичным гипотиреозом эффективную компенсацию можно получить при назначении тироксина в дозе около 1,6 мкг на 1 кг идеальной массы. Потребность в тироксине у поворожденных (10—15 мкг на 1 кг массы) и детей (более 2 мкг на 1 кг массы) заметно выше.

Веледетвие уменьшения метаболизма тиреоидных гормонов

потребность их с возрастом снижается.

Причина, вызвавшая гинотиреоз, также влияет на дозу тироксина. Сообщалось, что потребность в тироксине у больных со спонтанным гипотиреозом выше, чем у нациентов после хирургического лечения и приема радиоактивного йода при диффузном токсическом зобе. Возможно, что это связано с остаточной продукцией гормонов собственной щитовидной железой. Уровень ТТГ при диагностике гинотиреоза также прямо коррелирует с оптимальной заместительной дозой тироксина.

Как уже отмечалось выше, определение уровня ТТГ чувствительным методом является оптимальным для контроля лечения гипотиреоза. При компенсации гипотиреоза уровень ТТГ должен находиться в пределах нормы, т. е. от 0,5 до

5,0 мЕД/л.

У больных моложе 65 лет при отсутствии сердечного заболевания рекомендуется назначение тироксина в дозе 1,6 мкг на 1 кг массы, при значительном ожирении - в расчете на 1 кг идеальной массы. У большинства женщин первоначальная доза будет составлять от 75 до 100 мкг в день, у мужчин - до 150 мкг в день. Препарат можно принимать всей дозой 1 раз в день, обычно угром. На фоне лечения происходит постепенное снижение уровня ТТГ в крови. Первый контроль уровня ТТГ следует провести не ранее чем через 2 мес от начала лечения. Чем выше был уровень ТТГ до лечения, тем больший срок потребуется для пормализации уровня ТТГ. Если через 4 мес уровень ТТГ не пормализовался при регулярном приеме тироксина, то дозу его можно повысить на 25 мкг. Контроль уровня ТТГ у больных гипотиреозом следует в идеале проводить не реже 1 раза в полгода, особенно в первый год лечения, так как на фоне компенсации гипотиреоза метаболический клиренс тироксина может возрасти и дозу препарата потребуется увеличить. Заместительная терапня при первичном гиногиреозе посит, как правило, пожизненный характер.

Большую осторожность следует проявлять у больных с кардиальной патологией и лиц старше 65 лет, у которых также может быть нераспознанное сердечное заболевание. У этой группы больных наиболее вероятны побочные эффекты заместительной терапии тироксином. Известно, что тиреондные гормоны увеличивают как частоту сердечных сокращений, так и сократимость миокарда. При этом повышается потребность миокарда в кислороде. Регроспективная оценка назначения тироксина 1503 больным гипотпреозом показала, что у 2% больных (средний возраст 71 год) на фоне лечения впервые развились явления стенокардии. У 38% больных с уже имевшейся стенокардией сердечные симитомы исчезли или уменьшились, не изменились у 45% пациен-

тов и ухудиились у 16% больных.

Лечение тироксином больных с кардиальной натологией и пашиентов в возрасте старие 65 лет следует начинать с 25 мкг, увеличивая дозу по 25 мкг каждые 2 мес до пормализации уровия ТТГ. При появлении или усилении кардиальных симптомов доза тироксина должна быть уменьшена или препарат даже может быть на время отменен. Одновременно следует провести коррекцию кардиальной терании. Ниже суммированы подходы к заместительной терании тироксином.

Начальный этап заместительной терапии у больных гипотиреозом

Больные без кардиальной патологии моложе 65 лет

Доза тпрокенна назначается из расчета 1,6 мкг на 1 кг пдеальной массы.

Ориентировочная начальная доза: женщины — 75—  $100~{\rm mkr/cyr}$ , мужчины  $-100-150~{\rm mkr/cyr}$ .

Больные с кардиальной патологией и/или старше 65 лет

Начальная доза 25 мкг в день.

Увеличивать дозу на 25 мкг с интервалом 2 мес до пормализации уровня ГТГ в крови.

При появлении или усилении проявлений кардиальных симптомов провести коррекцию кардиальной терапии.

Заместительная терапия при "центральном" гипотиреозе. Эта форма гипотиреоза возникает при поражении гипофиза (вторичный гипотиреоз) и/или гипоталамуса (третичный гипотиреоз). У некоторых больных вторичным гипотиреозом уровень ТТГ в крови либо находится в пределах нормы, либо нарадоксально новышен, что связывают с секрецией иммунореактивного, но биологически неактивного ТТГ. При вторичном гипотиреозе следует исключить также наличие надпоченниковой педостаточности. При существовании таковой следует назначить заместительное лечение глюкокортикондами, а только затем тироксии. Контроль эффективности лечения следует проводить, основываясь на уровне свободного Т4 в крови.

Заместительная терапия при субклиническом гипотиреозе. При субклиническом гипотиреозе имеет место повышение концентрации ТТГ в крови на фоне нормального уровня свободного Т4 и Т3. У большинства больных клинические симптомы гипотиреоза отсутствуют. Известно, что между уровнем ТТГ и уровнем свободного Т4 имеется логарифмическая зависимость, в связи с чем даже небольшое снижение концентрации свободного Т4 трансформируется в значительно большее увеличение уровня ТТГ. Таким образом, субклинический гипотиреоз определяется тогда, когда уровень свободного Т<sub>4</sub> формально находится в границах нормы. До настоящего времени в литературе не существует единого мнения о необходимости заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе. Разумеется, назначение тироксина должно быть обосновано необходимостью компенсации физиологических и биохимических нарушений, которые возникают при снижении продукции тироксина.

Имеется ли при субклиническом гипотиреозе снижение действия тиреоидных гормонов в периферических тканях (кроме гипофиза)? В последнее время были проведены исследования уровня липопротеидов при субклиническом гипотиреозе. Большинство авторов приходят к мнению, что уровень холестерина и триглицеридов у больных субклиническим гипогиреозом не отличается от такового у здоровых людей. Имеются сообщения и о повышении уровня липидов при этом состоянии. На фоне лечения тироксином и снижения уровня ТТГ до границ нормы было отмечено снижение конпентрации в крови липопротендов низкой плотности (ЛПНП) в среднем на 22% и увеличение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). При этом на фоне лечения снижались коэффициенты холестерин/ЛПВП и ЛПНП/ ЛПВП, которые коррелируют с риском развития сердечнососудистой патологии. Не было выявлено различий в величине систолических интервалов у больных субклиническим гипотиреозом, получающих тироксин (средняя доза 71 мкг в сугки) или плацебо. Величина систолических интервалов нормализовалась у ряда больных с наиболее выраженными нарушениями. В другом исследовании на фоне приема тироксина у больных субклиническим гипотиреозом на 10% возросли показатели сократительной функции левого желудочка на фоне максимальной физической нагрузки. Не существует единства взглядов на то, являются ли эти данные достаточным обоснованием для назначения тироксина.

Является ли субклинический гипотиреоз начальной стадисй явного гипотиреоза? Исследования показали, что ни наличие умеренно повышенного уровия ТТГ (от 6 до 10 мЕД/л), ни определение антитиреопдных антител (к тиреоглобулину или пероксидазе) в крови само по себе не повышает риска развития явного гипотиреоза. У женщин с повышенным уровнем ТТГ и наличием антител риск развития гипотиреоза заметно повышен, в возрасте старие 65 лет гипотиреоз развивается у 80% больных в течение 4 лет. По всей видимости, риск развития гипотиреоза при изолированном повышении уровня ТТГ до 10 мЕД/л невысок.

Таким образом, заместительная терапия при субклиническом гипотиреозе оправдана при уровне ТТГ более 10 мЕД/л или при повышении уровня ТТГ и наличии антитиреоидных антител в крови. Целью лечения должна быть нормализация уровня ТТГ, что, как правило, достигается назначением тироксина в дозе 1 мкг на 1 кг массы в день (суточная доза 50—75 мкг).

Физиологическое обоснование супрессивной терапии. Смысл супрессивной терапии тиреоидными гормонами заключается в том, что на фоне подавления секреции ТТГ снижаются рост и функциональная активность анормальной ткани шитовидной железы, поскольку ТТГ является одним из важнейших стимуляторов пролиферации ткани шитовидной железы. До настоящего времени не известно, необходимо ли достигать одинакового уровня подавления секреции ТТГ при доброкачественных и злокачественных заболеваниях щитовидной железы.

Супрессивная терапия у больных с солитарным узлом. Существуют разноречивые миения об эффективности супрессивной терапии при узловом зобе. Это связано с крайней негомогенностью включаемых в исследованные группы больных, а также с принадлежностью их к йоддефицитной популяции или нет. Установлено, что у 15—30% больных с солитарным, функционально неактивным узлом размеры его могут уменьшаться на 50% и более без всякого лечения. Имеющиеся данные литературы свидетельствуют как в пользу эффективности супрессивной терапии при солитарном узле щитовидной железы, так и против нее.

Пробное супрессивное лечение тиреоидными гормонами рекомендовано пашиентам с солитарным, функционально

неактивным узлом, данные пункционной биопсии которого свидетельствуют о доброкачественном его характере, а базальный уровень ТТГ находится в пределах нормы или несколько повышен.

Женщинам в пременопаузе и мужчинам моложе 60 лет рекомендовано назначение піроксина в дозе 100—150 мкг в день с целью снижения уровня ТТГ менее 0,1 мЕД/л. Из-за возможных побочных действий у женщин в постменопаузе, мужчин старше 60 лет и у пациентов с кардиальной патологией используют меньшие дозы тироксина (100 мкг и менее) с целью снижения уровня ТТГ от 0,1 до 0,3 мЕД/л. Лечение должно продолжаться 1 год, а размеры узла оцениваются либо пальпаторно, либо ультразвуковым методом. Если на фоне лечения отмечается дальнейший рост узла, то лечение тироксином прекращается, проводится повторная пункционная бионсия и решается вопрос о хирургическом лечении. Если не отмечается дальнейшего роста узла или он уменьшается в размерах, то лечение прекращают на 6 мес и вновь продолжают лишь в случае повторного увеличения размеров узла.

Супрессивная терапия при многоузловом нетоксическом зобе (МНЗ). При этом заболевании узлы имеют различную анатомическую картину с участками геморрагий, кистозного перерождения или фиброза. Могут также встречаться участки с автономной функцией. У части больных размер зоба может спонтанно уменьшиться без лечения. Имеются данные, что на фоне супрессивной терапии тироксином в течение 9 мес уменьшение размеров щитовидной железы более чем на 13% отмечено у 58% больных.

Супрессивная терапия рекомендована больным МНЗ, если базальный уровень ТТГ в крови превышает 1 мЕД/мл. На фоне приема тироксина уровень ТТГ в крови должен находиться в пределах 0,5-1 мЕД/мл. Если на фоне лечения происходит уменьщение размеров зоба или как минимум стабилизация его роста, то лечение тироксином продолжают, периодически контролируя уровень ТТГ в крови. Если на фоне лечения происходит дальнейшее снижение уровня ТТГ, то это может свидетельствовать либо о развитии функциональной автономии железы, либо о передозировке тироксина. В этом случае лечение тироксином следует прервать на 2 мес и вновь исследовать уровень ТТГ. Если уровень ТТГ останется пошиженным (менее 1 мЕД/мл), то тироксин более назначать не нужно. Следует более детально обследовать больного, включая пункционную биопсию щитовидной железы, для решения вопроса о хирургическом лечении. Такую же гактику следует избрать при продолжении роста узла на фоне лечения тироксином. Супрессивная терапия не показана больным МНЗ, если уровень ТТІ составляет 0,5-1 мЕД/л. Это может свидетельствовать об уже развившейся функциональной автономии железы, требующей наблюдения, а впоследствии, как правило, хирургического лечения.

Супрессивная терапия для профилактики рецилива узлового зоба после оперативного лечения. У большинства больных, которым была проведена двусторонняя резекция долей цитовидной железы, развивается гипотиреоз, и они в дальнейшем нуждаются в заместительной терапии. У больных с односторонней резекцией доли назначение тироксина обосновывается необходимостью предотвращения рецидива роста узлов в оставшейся ткани железы. Ряд ретроспективных ислеоперации по поволу узлового зоба с длительностью наблюдения от 5 до 8 лет, показал, что назначение тироксина не спижает частоту решидивов зоба (частота рецидивов составляла 10% за 8 лет). Однако имеются и данные в пользу профилактического приема тироксина, который уменьшает частоту решидивов узлового зоба после операции.

Наличие йодного дефицита может быть дополнительным фактором, увеличивающим риск развития послеоперационного рецидива узлового зоба, субклинического или явного гипотиреоза. В этой связи мы рекомендуем профилактический прием пироксина всем больным с двусторонней резекцией долей щитовидной железы. После односторонней резекцией долей щитовидной железы. После односторонней резекции прием тироксина рекомендован тем больным, у которых уровень ТТГ через 2 мес после операции превышает верхнюю границу нормы — 5 мЕД/мл. Остальным больным рекомендовано регулярное (1 раз в 6 мес в течение первого года после операции, затем ежегодно) клиническое и/или ультразвуковое определение объема шитовидной железы и уровня ТТГ в крови. При тенденции к росту этих показателей целесообразно назначение тироксина в супрессивных дозах.

Диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) является наиболее распространенной эндокринной патологией. В зонах йодного дефицита частота ДНЗ у детей достаточно велика: от 20 до 40% детей в средней полосе России по данным ультразвукового исследования имеют увеличение объема интовидной железы, а в предгорных и горных районах, в Западной и Востана в предгорных и горных районах, в Западной и Востана в предгорных и горных районах, в Западной и Востана в предгорных и горных районах.

точной Сибири, государствах Центральной Азии частота ДНЗ еще более велика. У взрослых частота диффузного зоба меньше, чем у детей, однако на смену ему приходит повышенная частота узлового зоба, особенно у женщин. В отечественной литературе иногда встречаются рекомендации назпачать лечение тироксином детям с эугиреоидным увеличением шитовидной железы. Подобного рода рекомендании также существуют и в зарубежной литературе, особенно в американской и скандинавской. Однако надо иметь в виду, что в силу эффективной йодной профилактики проблемы йодного дефицита в США, Канаде, Великобритании, Австралин, Скандинавских странах не существует. Увеличение щитовидной железы у детей в этих странах встречается менее чем у 5% детей и носит спорадический характер. Причиной зоба, как правило, являются либо наследственные нарушения биосинтеза гормонов в щитовидной железе, либо аугоиммунный тиреоидит. При этих заболеваниях необходимость назначения тироксина вполне обоснованна.

Вместе с тем абсурдно рекомендовать прием тироксина всем детям и подросткам с увеличением шитовидной железы в зоне йодного дефицита. В этих регионах следует проводить программы широкомасштабной йодной профилактики, обзор которых выходит за рамки настоящей публикации.

Какой же тактики должен придерживаться врач в отношении больных с диффузным эуппреоидным увеличением интовидной железы? С нашей точки зрения, целесообразно рекомендовать этим лицам прием йода из расчета 150—200 мкг в день. Для этого можно использовать имеющийся в аптечной сети препарат антиструмии (1000 мкг калия йодида в 1 таблетке) в дозе 1 таблетка 1—2 раза в неделю. Разумной альтернативой антиструмину могут послужить импортные поливитаминные препараты, содержащие суточную дозу йода (150 мкг): Уникап, Витрум, Центрум и ряд других. Как правило, этих назначений будет достаточно, чтобы предотвратить дальнейший рост зоба и даже достигнуть уменьшения его объема. Лишь при неэффективности приема физиологических доз йода (дальнейшее увеличение объема щитовидной железы) показано назначение тпроксина на срок 6—12 мес.

Отечественным эндокринологам хорошо известен препарат тиреокомб, содержащий, помимо 70 мкг тироксина и 10 мкг трийодтиронина, 150 мкг йодида калия. Сходный препарат (йодтироке, 100 мкг тироксина и 100 мкг йодида калия) зарегистрирован в нашей стране фирмой "Мерк-Дармитадт". В настоящее время проводятся неследования по сопоставленню эффективности этого препарата с тироксином и йодом в плане лечения лип с ДНЗ.

Супрессивная терапия при раке щитовидной железы. Дифферсицированные формы рака щитовидной железы (папиллярный и фолликулярный) составляют более 90% всех случаев злокачественных новообразований этого органа. Вследствие медленного роста и позднего выявления метастазов больные после хирургического лечения и радийодтерапии нуждаются в длительном наблюдении. Пациентам назначается лечение высокими дозами тироксина для подавдения секреции ТТГ Необходимость подавления секреции ТТГ обосновывается тем, что в ответ на стимуляцию ТТГ в клетках дифференцированного рака отмечается усиление роста и увеличение активности аденилатциклазы вследствие наличия в них реценторов ТТГ. Таким образом, ТТГ является фактором роста для оставшихся клеток опухоли щитовидной железы. Ретроспективное исследование установило, что частота рецидива рака щитовидной железы в течение 10 лет у больных, получавших супрессивную теранию тироксином, составляла 17% по сравнению с 34% у больных без лечения.

Супрессивную теранию тиреондными гормонами следует назначать всем больным лифференцированным раком щитовидной железы после операции. Вместе с тем не исследованной остается степень наиболее эффективного подавления уровня ТТГ. Если иммунометрический метод анализа ТТГ второго поколения имеет чувствительность до 0,1 мЕД/л, то методы анализа третьего поколения имеют чувствительность от 0,01 до 0,05 мЕД/л.

Задачей супрессивной терапии является снижение концентрации ТТГ в крови до уровия менее 0,1 мЕД/л. Для этого используются более высокие дозы тпроксина, чем для заместительной терании: обычно от 2,2 до 2,5 мкг на 1 кг массы в день. Тироксин в такой дозе вызывает явления тиреотоксикоза, в том числе и развитие остеонении Вместе с тем польза от профилактики рецидива опухоли превыщает негативные последствия лечения тироксином. Наиболее высокая частота рецидивов дифференцированного рака щитовидной железы отмечается в течение первых 5 лет после операции. Если больной относится к группе с потенциально пизким послеоперационным риском рецидива опухоли (возраст менее 50 лет у женщии и менее 40 лет у мужчин, размер первичной опухоли менее 4 см в диаметре, отсутствие экстракансулярного роста), то по прошествии 5 лет супрессивной терапии при отсутствии редидива опухоли дозу тироксина можно несколько уменьшить. При этом уровень ТТГ в крови должен находиться в пределах 0,1-0,3 мЕД/л. Лечение носит пожизненный характер. У больных с более агрессивными морфологическими типами рака (фолликулярная карцинома, опухоль из клеток Гюртле), а также с наличием метастазов дозировка тироксина не должна снижаться и уровень ТТГ должен оставаться ниже 0,1 мЕД/л (для диагностических тестов второго поколения) или в пределах 0,01-0,1 мЕД/л (при использовании тестов третьего поколения). Эти больные также должны наблюдаться опкологом, специализирующимся в области терании рака щитовидной железы.

Таким образом, появление и все более широкое внедрение в практику чувствительных методов определения ТТГ позволило более обоснованно контролировать дозировку ипрокенна для заместительной и супрессивной терапии. Вместе с тем возникает необходимость в более детальных проспективных исследованиях эффективности супрессивной терании при узловом зобе и раке щитовидной железы, оценке риска и пользы этого терапевтического вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА, РЕКОМЕНДУЕМАЯ ПО ДАННОМУ ВОПРОСУ

Герасимов Г. А., Александрова Г. Ф., Внотченко С. Л. // Алгоритмы диагностики и лечения болезией эндокринной системы / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1995. — С. 80—96.

Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы: (Пособие для врачей) / Дедов И. И., Герасимов Г. А., Гончаров Н. П. и др. — М., 1994. Фигге Дж., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринол. — 1994. —

№ 5. — C. 36—39.

Mondel S. Brent G. Larsen P. // Ann. intern. Med. — 1993. —

Mandel S., Brent G., Larsen P. // Ann. intern. Med. — 1993. — Vol. 119, N 6. — P. 492—502.

Поступила 15.06.95