

Диффузный эутиреоидный зоб. Алгоритмы лечения и профилактика препаратами йода. Лекция

Д.м.н. Е.А. ТРОШИНА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Дефицит йода является важнейшей причиной, приводящей к развитию диффузного зоба. На всей территории России существует природный йодный дефицит, но законодательного регулирования профилактики йододефицитных заболеваний путем всеобщего йодирования пищевой соли в стране на сегодняшний день нет. Йододефицитные заболевания регистрируются у 10—15% городского и у 13—35% сельского населения страны. Для лечения и профилактики диффузного зоба, в том числе у детей, беременных и кормящих женщин, используются лекарственные препараты йодида калия.

Ключевые слова: диффузный зоб, дефицит йода, йодид калия, лечение.

Diffuse euthyroid goiter. The algorithms of treatment and prophylaxis with iodine preparations. A lecture

E.A. TROSHINA

Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow

Iodine deficiency is known to be a major cause leading to the development of diffuse goiter. The available data indicate the existence of natural iodine deficiency over the entire territory of the Russian Federation. Nevertheless, there is up to now no legislative regulation of prophylaxis of iodine-deficiency diseases in the country by means of universal table salt iodization. Iodine-deficiency disorders are believed to currently affect 10—15% and 13—35% of the urban and rural populations of Russia respectively. Calcium iodide preparations are widely applied to treat and prevent diffuse goiter in the patients including children, pregnant and breast-feeding women.

Key words: diffuse goiter, iodine deficiency, calcium iodide, treatment.

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) — все патологические состояния, развивающиеся в популяции в результате йодного дефицита, которые могут быть предотвращены нормальным потреблением йода. ЙДЗ являются актуальной проблемой здравоохранения для многих стран мира. По данным ВОЗ, около 2 млрд жителей Земли живут в условиях йодного дефицита, который приводит к развитию таких заболеваний, как эндемический диффузный и узловой зоб, умственная и физическая отсталость детей, кретинизм, невынашивание беременности. В условиях йодного дефицита в сотни раз возрастает и риск радиационно-индуцированных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в случае ядерных катастроф.

Йод — микроэлемент, необходимый для образования гормонов ЩЖ. Ежедневная потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния и составляет от 100 до 250 мкг/сут [1, 2]. Недостаточность поступления йода в организм приводит к разрыву цепи последовательных приспособительных процессов, направленных на поддержание нормального синтеза и секреции гормонов ЩЖ. Но если дефицит этих гормонов сохраняется достаточно долго, то происходит срыв механизмов адаптации с последующим развитием ЙДЗ.

ЙДЗ объединяют не только заболевания ЩЖ, развившиеся вследствие дефицита йода, но и патологические состояния, обусловленные относительным дефицитом тиреоидных гормонов [3, 4] (табл. 1).

При дефиците поступления йода в организм у них развиваются процессы, которые направлены на

максимально бережное и эффективное использование йода. Они заключаются в более эффективном захвате йода ЩЖ из крови, изменении метаболизма гормонов ЩЖ в сторону увеличения синтеза и секреции ТЗ. При дефиците йода, прежде всего, отмечается снижение уровня Т4, уровень ТЗ долгое время остается в пределах нормальных значений, так что клинически диагностируется эутиреоидное состояние. Таким образом, поскольку решающим для развития и функционирования нервной системы является достаточный уровень циркулирующего Т4, в условиях умеренного йодного дефицита, даже при отсутствии клинических признаков гипотиреоза, ЦНС уже испытывает состояние «тиреоидного голода».

Профилактика йододефицитных заболеваний

Новейшие представления о роли йодного обеспечения позволили специалистам ведущих организаций, занимающихся вопросами питания человека, переосмыслить и переоценить рекомендации, касающиеся суточной потребности в йоде.

В табл. 2 приведен сравнительный анализ прежних и обновленных на основе рекомендаций ВОЗ Национальной академией наук (США) нормативов, который позволяет констатировать принципиально важное событие — осознание необходимости существенного увеличения ежедневного поступления йода, прежде всего, на пренатальном этапе развития ребенка и в возрасте до 2 лет. Для этого периода жизни рекомендуется пересмотр стандартов питания в сторону удвоения суточной дозы данного микроэлемента.

Таблица 1. Спектр йододефицитной патологии (ВОЗ, 2001)

Возраст/период развития	Осложнения йододефицита
Внутриутробный период	Аборты Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие) Микседематозный кретинизм (умственная отсталость, гипотиреоз, карликовость) Психомоторные нарушения Неонатальный гипотиреоз
Новорожденные	
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возрасты	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Таблица 2. Суточная потребность в йоде, мкг/сут

ВОЗ/МСКЙДЗ, Женева, 1996*		Национальная академия наук, США, 2001**	
Дети	Дети		
0—1 год	50	0—6 мес	110
2—6 лет	90	7—12 мес	130
7—12 лет	120	1—8 лет	90
		9—13 лет	120
Подростки (>12 лет) и взрослые	150	Подростки (>14 лет) и взрослые	150
Беременные и кормящие женщины	200	Беременные	220
		Кормящие женщины	290

Примечание. * — WHO/NUT/96.13; ** — IDD Newsletter 2001; 17: 1: 15.

Поскольку в Российской Федерации не существует законов или иных нормативных актов о централизованной массовой профилактике ЙДЗ среди населения, а до 2008 г. не было и разработанных и официально утвержденных рекомендаций по суточной потребности в йоде, для населения, в том числе для беременных и кормящих женщин, использовались нормативы, рекомендуемые ВОЗ (2001—2007) — 200—250 мкг/сут, что на 33% больше, чем для остальных взрослых, рекомендуемая доза йода для которых составляет — 150 мкг/сут [5—7] (табл. 3).

В 2008 г. в России разработаны и опубликованы рекомендации по нормам потребления минеральных элементов для детей, подростков и взрослых, в том числе для беременных и кормящих женщин. Как видно из табл. 4, эти нормативы полностью соответствуют современным рекомендациям ВОЗ [8].

Вышеуказанные нормативы йодного обеспечения регламентированы и федеральными стандартами оказания медицинской помощи беременным женщинам. Например, федеральный стандарт первичной медико-санитарной помощи при многоплодной беременности (утвержден Минздравом России от 08.02.13) предусматривает обеспечение женщины препаратами калия йодида (например, препарат Йодомарин) в суточной дозировке 0,25 мг (250 мкг).

Задачей профилактических мероприятий является достижение оптимального уровня потребления

йода населением: 90 мкг/сут в возрасте 0—59 мес, 120 мкг/сут в возрасте 6—12 лет, 150 мкг/сут для подростков и взрослых и 250 мкг/сут для беременных и кормящих женщин. Обязательным условием эффективности программ профилактики является мониторинг, включающий, согласно рекомендациям ВОЗ, не только оценку экскреции йода с мочой и частоты зоба у школьников, но и определение процента домохозяйств, использующих йодированную соль.

Обеспечить нормальное потребление йода населением можно путем внедрения методов массовой и индивидуальной йодной профилактики:

— массовая (популяционная) профилактика охватывает все население и обеспечивает минимально адекватный уровень потребления йода (150—200 мкг/сут). Данный вид профилактики проводится путем реализации населению йодированной соли и использования ее в пищевой промышленности. Для достижения оптимального потребления йода ВОЗ и Международный совет по контролю за ЙДЗ рекомендуют добавление в среднем 20—40 мг йода на 1 кг соли. В Российской Федерации постановлением главного санитарного врача рекомендовано добавление в среднем 40 ± 15 мг йода на 1 кг соли. В качестве йодирующей добавки рекомендовано использовать йодат калия;

— индивидуальная профилактика ориентирована на те группы населения, для которых дефицит йода

Таблица 3. Суточная потребность в йоде

Группа людей	Потребность в йоде, мкг/сут
Дети дошкольного возраста (от 0 до 159 мес)	90
Дети школьного возраста (от 6 до 12 лет)	120
Взрослые (старше 12 лет)	150
Беременные и кормящие женщины	250

Таблица 4. Рекомендуемые нормы потребления минеральных элементов для мужчин и женщин (Методические рекомендации 2.3.1.2432-08. Утверждены главным государственным санитарным врачом России 18.12.08)

Элемент	Мужчины				Женщины		
	18—60 лет	старше 60 лет	18—60 лет	старше 60 лет	беременные	кормящие (0—6 мес)	кормящие (7—12 мес)
Йод, мкг	150	150	150	150	70	140	140

наиболее опасен. В таких группах лиц (беременные и кормящие женщины и дети до 2 лет) используются лекарственные препараты йода (в соответствии с рекомендациями ВОЗ, беременные и кормящие женщины должны получать 250 мкг/сут йода [9, 10].

ВОЗ определила ряд параметров, по которым следует оценивать выраженность йодного дефицита, в том числе и на фоне проводимых профилактических программ. Он включает распространенность зоба в популяции (клинический показатель) и уровень выделения йода с мочой (биохимический показатель) (табл. 5). Содержание йода в моче является прямым показателем йодной обеспеченности популяции. В соответствии с последними рекомендациями, в качестве основного и достаточного рассматривается последний показатель [11].

В соответствии с критериями, принятыми ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD, регион может считаться свободным от йодного дефицита, если медиана йодурии (МЙУ) находится в пределах 100—200 мкг/л, а распространенность зоба не превышает 5%.

Поскольку несмотря на предпринятые усилия, профилактика ЙДЗ в России законодательно не регламентирована, фактическое среднее потребление йода жителем России по-прежнему составляет всего 40—80 мкг/сут. В этой связи частота диффузного нетоксического зоба, наиболее видимого проявления дефицита йода в питании, в отдельных регионах страны достигает 70%. Восполнение потребности в йоде легко достигается как введением в рацион питания йодированной соли, так и назначением лекарственных препаратов йода в физиологической дозировке. Хорошо известно, что йод преимущественно поступает в организм человека с продуктами питания, наиболее высокое содержание его в морепродуктах. Противопоказаний к физиологическим дозировкам йода не существует; йод в физиологических дозировках не инициирует аутоиммунные процессы в ЩЖ человека [12].

Формирование зоба в условиях йодного дефицита является компенсаторной реакцией, направ-

ленной на поддержание постоянной концентрации тиреоидных гормонов в организме [13, 14].

Наличие зоба определяется методом пальпации ЩЖ. При больших размерах зоб может быть обнаружен визуально. Для более точного определения размеров и структуры ЩЖ проводится ультразвуковое обследование.

Для оценки степени увеличения ЩЖ методом пальпации ВОЗ рекомендована следующая классификация (табл. 6).

Необходимо принимать во внимание тот факт, что на результаты пальпации оказывают влияние возраст исследуемого, строение шеи, толщина мышц и подкожного и жирового слоя, расположение ЩЖ. Кроме того, сложности могут возникать при сравнении размеров долей с размерами фаланги пальца. Таким образом, если при клиническом осмотре пациента врач делает вывод о наличии у пациента увеличения ЩЖ, показано более дифференцируемое исследование — УЗИ ЩЖ с определением ее объема. Объем ЩЖ подсчитывается по следующей формуле, в которой учитываются ширина, длина и толщина каждой доли и коэффициент поправки на эллипсоидность:

$$\text{Объем ЩЖ} = [(Ш_{\text{пр}} \times Д_{\text{пр}} \times Т_{\text{пр}}) + (Ш_{\text{л}} \times Д_{\text{л}} \times Т_{\text{л}})] \times 0,479.$$

У взрослых зоб диагностируется, если объем железы, по данным УЗИ, превышает 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин. У ребенка объем ЩЖ зависит от степени физического развития, поэтому перед исследованием измеряются рост и масса тела ребенка и по специальной шкале или формуле вычисляется площадь поверхности тела. У детей объем ЩЖ сопоставляется с нормативными показателями (в зависимости от возраста или площади поверхности тела), полученными в регионах без дефицита йода.

Итак, самое частое заболевание, причиной которого является хронический дефицит йода — диффузный нетоксический зоб. Профилактика дефицита йода в питании является первичной профилактикой нарушений функций ЦНС (поскольку критическим следствием хронического дефицита йода в пе-

Таблица 5. Эпидемиологические критерии оценки тяжести йодного дефицита

Степень йодного дефицита	Оптимальное йодное обеспечение	Легкий дефицит	Умеренный дефицит	Тяжелый дефицит
Частота зоба, %	Менее 5	5—19,9	20—29,9	Более 30
Медиана йодурии	100—200	50—99	20—49	Менее 20

Таблица 6. Классификация зоба, рекомендованная ВОЗ (2001) [11]

Степень	Характеристика
0	Зоба нет (объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого)
1-я	Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи. Сюда же относятся узловые образования, не приводящие к увеличению самой железы
2-я	Зоб четко виден при нормальном положении шеи

риод внутриутробного развития и раннего детского возраста является нарушение умственного развития), а также первичной профилактикой наиболее частого заболевания ЩЖ — диффузного нетоксического зоба.

В России частота встречаемости зоба у детей, по результатам эпидемиологических исследований ЙДЗ, проведенных ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России за период 2000—2011 гг. колеблется от 5,2 до 70% и в среднем составляет 41%. При этом, по данным официальной межведомственной статистики на конец 2012 г., ситуация с распространенностью данного заболевания практически не меняется [5].

Нужно понимать, что распространенность зоба отражает уровень потребления йода в предшествующие годы, а не на данный момент. Установление частоты зоба в популяции имеет определенное значение для оценки степени тяжести йодного дефицита. В этом случае наиболее целесообразно определять частоту зоба у детей 8—10 лет. У детей младше 8 лет при определении объема ЩЖ возникают некоторые технические сложности, а у детей более старшего возраста увеличение объема ЩЖ может быть обусловлено началом пубертатного периода [15]. Эпидемиологический критерий, позволяющий судить о состоянии йодной обеспеченности «здесь и сейчас», — экскреция йода с мочой (определяют медиану йодурии). Медиана йодурии, по результатам проведенных исследований в Российской Федерации, не достигает порогового нормального уровня (100 мкг/л), что свидетельствует о наличии хронического дефицита йода практически на всей территории страны.

Применение йодированной поваренной соли способно ликвидировать йодный дефицит и существенно уменьшить заболеваемость зобом при условии всеобщего йодирования соли на территории страны. Уникальный опыт СССР и современная международная практика свидетельствуют о том, что законодательное решение проблемы дефицита йода является наиболее эффективным. Законопроект «Об йодировании пищевой поваренной соли в Российской Федерации» в настоящее время находится на рассмотрении в Государственной Думе РФ.

Диффузный эутиреоидный нетоксический зоб

Диффузный эутиреоидный (нетоксический) зоб (ДЭЗ, ДНЗ) — общее диффузное увеличение щитовидной железы без нарушения ее функции. Основной причиной ДЭЗ является недостаточное содержание йода в окружающей среде и, как следствие, сниженное его потребление населением с привычными продуктами питания. В зависимости от распространенности ДЭЗ, в популяции различают спорадический и эндемический зоб. Зоб считается эндемическим, если в обследуемом регионе частота встречаемости зоба у детей младшего и среднего школьного возраста составляет более 5%. Клиническим критерием увеличения ЩЖ является пальпаторное и/или выявленное при УЗИ наличие зоба.

ДЭЗ — патология молодых людей. Более чем в 50% случаев он развивается до 20-летнего возраста, еще в 20% — до 30 лет. У женщин зоб развивается в 2—3 раза чаще, чем у мужчин, при этом, как правило, в те периоды, когда повышенная потребность в йоде (детский возраст, пубертатный период, беременность, кормление грудью) не восполняется в должной степени [16—18].

Наиболее частой причиной развития ДЭЗ является дефицит йода. При этом гипертрофия и гиперплазия ЩЖ носят компенсаторный характер и направлены на обеспечение организма тиреоидными гормонами. Как же осуществляется такая адаптация на недостаточное поступление йода?

Во-первых, увеличивается поглощение йода ЩЖ за счет усиления его активного захвата. Так, во многих исследованиях было показано, что захват радиоактивного йода в регионах, испытывающих йодный дефицит, может быть повышен до 80%, в то время как в областях с нормальным йодным обеспечением (например, в США) этот показатель составляет 10—20% и еще ниже в тех областях, где потребление йода с продуктами питания повышено. Во-вторых, происходит преимущественный синтез Т₃, который является наиболее активным тиреоидным гормоном, при этом на его синтез требуется не 4, а всего 3 атома йода. В-третьих, уменьшается секреция йодида почками, увеличивается реутилизация эндогенного йода, что повышает эффективность

биосинтеза тиреоидных гормонов. В-четвертых, снижается содержание йода в коллоиде.

На ранних стадиях развития зоба (преимущественно у детей, подростков и молодых людей) происходит компенсаторная гипертрофия тиреоцитов. ЩЖ представлена массой мелких фолликулов, практически не содержащих коллоида. Такой зоб называют паренхиматозным, он представляет собой результат успешной адаптации. Другой морфологический вариант диффузного зоба — коллоидный зоб. Он состоит из крупных фолликулов, содержащих огромное количество коллоида. При формировании такого типа зоба ряд механизмов препятствует оптимальной работе ЩЖ. Возникает дисбаланс между синтезом и гидролизом тиреоглобулина, снижается степень йодирования тиреоглобулина. Происходит утечка йода из ЩЖ и снижение синтеза йодтиронинов. Зобные изменения подобного типа преобладают в ткани ЩЖ оперированных пациентов.

Несомненно, что все реакции адаптации стимулируются и контролируются ТТГ. Однако, как было показано во многих работах, уровень ТТГ при ДЭЗ не повышается. Ряд исследований *in vivo* и *in vitro* предоставили новые данные об ауторегуляции ЩЖ йодом и аутокринными ростовыми факторами (АРФ). По современным представлениям, повышение продукции ТТГ или повышение к нему чувствительности тиреоцитов имеет лишь второстепенное значение в патогенезе йоддефицитного зоба. Основная роль при этом отводится АРФ, таким как инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа (ИРФ-1), эпидермальный ростовой фактор (ЭРФ) и фактор роста фибробластов (ФРФ), которые в условиях снижения содержания йода в ЩЖ оказывают мощное стимулирующее воздействие на тиреоциты [19].

Хорошо известно, что йод сам по себе является не только субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, но и регулирует рост и функцию ЩЖ. Пролiferация тиреоцитов находится в обратной зависимости от интратиреоидного содержания йода. Высокие дозы йода ингибируют поглощение йодида, его органификацию, синтез и секрецию тиреоидных гормонов, поглощение глюкозы и аминокислот. Йод, поступая в тиреоцит, вступает не только во взаимодействие с тирозильными остатками в тиреоглобулине, но и с липидами. Образованные в результате этого соединения (йодлактоны и йодальдегиды) являются основными физиологическими блокаторами продукции АРФ. В ЩЖ человека идентифицировано много различных йодолактонов, которые образуются за счет взаимодействия мембранных полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, докосагексеновой и др.) с йодом в присутствии лактопероксидазы и перекиси водорода. δ -Йодолактон — производное арахидоновой кислоты — впервые был идентифицирован в ткани ЩЖ пациентов, получавших лечение высокими до-

зами йода непосредственно перед тиреоидэктомией. В ткани же йододефицитного зоба подобное соединение не обнаруживалось. δ -Йодолактон, ингибируя ЭРФ, блокирует продукцию инозитолтрифосфата, который является одним из самых мощных внутриклеточных медиаторов пролиферации.

Другой наиболее изученный на сегодняшний день йодолактон — 2IHDA (2-йодогексадеканал) — впервые был идентифицирован в ЩЖ лошади, затем обнаружен также у других животных и человека. Благодаря описанию этого соединения стало возможным объяснение эффекта Вольфа—Чайкоффа. Было показано, что при избыточном поступлении йода в тиреоцит образуется 2IHDA, который блокирует органификацию йода за счет угнетения работы NADH-зависимой оксидоредуктазы. В результате этого снижается продукция перекиси водорода, необходимой для нормальной работы ТПО и, как следствие, снижается синтез тиреоидных гормонов. Кроме того, 2IHDA блокирует аденилатциклазу, а также инозитолтрифосфат, являющийся одним из факторов пролиферации.

Таким образом, можно сделать заключение, что в условиях хронической йодной недостаточности снижается образование йодлипидов — веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты факторов роста тиреоцитов (ИРФ-1, ФРФ, ЭРФ). Кроме того, при недостаточном содержании йода происходит повышение чувствительности этих АРФ к ростовым эффектам ТТГ, снижается продукция трансформирующего фактора роста (ТФР- β), который в норме является ингибитором пролиферации, активируется ангиогенез. Все это приводит к увеличению ЩЖ, образованию йоддефицитного зоба.

Говоря об этиологических факторах эндемического зоба, нельзя забывать о существовании природных зобогенов, хотя их значение, несомненно, менее значимо, чем дефицит йода. Многие природные зобогены подтвердили свое антииреоидное действие в экспериментах на животных и *in vitro*. К ним относятся представители следующих химических групп: органические сульфиды (тиоционат, изотиоцианиды, дисульфиды), флавоноиды, полигидроксифенолы и фенолдериваты, пиридины, фталаты, неорганический йод (в избытке), литий.

В целом происхождение ДЭЗ многофакторно и до конца еще не изучено. Помимо йодного дефицита, к другим факторам, имеющим отношение к развитию зоба, относятся курение, прием некоторых лекарственных средств, эмоциональный стресс, хронические инфекции. Имеют значение также пол, возраст, наследственная предрасположенность. Но нельзя не согласиться с О.В. Николаевым, который говорил о том, что в этиологии и патогенезе зоба наследственные факторы имеют подчиненное значение. Их вклад нельзя изучать без учета социально-бытовых, санитарных и других факторов.

Эутиреоидный зоб небольших размеров, как правило, протекает бессимптомно, что редко заставляет пациентов обратиться к врачу. Чаще всего он является случайной находкой. В этой связи у клиницистов иногда возникает вопрос, стоит ли вообще заниматься лечением «столь безобидных проявлений». Попробуем разобраться в этой проблеме.

Во-первых, при отсутствии лечения зоб имеет тенденцию к дальнейшему росту. Он увеличивается примерно на 2—4% за год и через несколько лет вызывает уже не только косметические проблемы, но и симптомы локального сдавливания (ситуация более характерна для регионов с выраженным йодным дефицитом). Во-вторых, если не вмешиваться в ход естественного течения йоддефицитного зоба, то обычно возникает цепь последовательных событий (гиперпластических процессов и соматических мутаций в тироцитах), итогом которых является формирование функциональной автономии ЩЖ. Возникающий же при ее декомпенсации тиреотоксикоз клинически всегда протекает более тяжело для пациента и требует больших усилий со стороны врача. В-третьих, немаловажным является и фармакоэкономический аспект: лечение ранней стадии йоддефицитного зоба и мероприятия по его предотвращению обходятся здравоохранению во много раз дешевле, чем лечение далеко зашедшей стадии. Таким образом, очевидно, что лечение ДЭЗ, как ранней стадии ЙДЗ, представляется весьма актуальным.

Лечение

На сегодняшний день существуют три варианта консервативной терапии ДЭЗ [20, 21]:

1. Монотерапия препаратами йода (например, препаратом Йодомарин).
2. Монотерапия левотироксином (например, препаратом L-Тироксин).
3. Комбинированная терапия препаратами йода и тироксина (например, препаратом Йодоксб, «Берлин-Хеми»).

Для лечения ДЭЗ, как правило, достаточно назначения препаратов йода (калия йодид) в физиологической дозе: калия йодид 100—200 мкг 1 раз в сутки, 1,5—2 года. Эффективность лечения оценивается через 6 мес после его начала. В случае выявления тенденции к уменьшению размеров ЩЖ продолжают терапию в течение 1,5—2 лет. После отмены калия йодида рекомендуют употребление йодированной соли.

При отсутствии эффекта через 6 мес проводят терапию левотироксином в дозах, позволяющих поддерживать уровень ТТГ на нижней границе нормы (левотироксин — утром за 30 мин до завтрака 75—100 мкг 1 раз в сутки, длительно + (после окончания курса) калия йодид 100—200 мкг 1 раз в сутки, длительно).

Эффективность лечения оценивают через 6 мес. При достижении нормального объема ЩЖ левоти-

роксин отменяют и назначают препараты йода, на фоне чего контролируют объем ЩЖ.

Назначение 100—150 мкг йода хорошо зарекомендовало себя для лечения зоба у детей, причем, помимо нормализации объема ЩЖ, наблюдается и нарастание интратиреоидного содержания йода почти в 2 раза. Монотерапия препаратами йодида калия лежит в основе Консенсуса о лечении зоба у детей.

У взрослых (старше 40 лет) йод в дозе 100—150—200 мкг в сутки оказался не столь эффективным, как у детей и взрослых до 40 лет, хотя и наблюдалась тенденция к уменьшению объема ЩЖ. В настоящее время общепринятым является положение: лечебные дозы йода при ДЭЗ почти не отличаются от профилактических и составляют 150—200 мкг в сутки.

Таким образом, преимущество монотерапии йодидом калия — хорошие результаты при лечении ДЭЗ у детей и взрослых до 40 лет, отсутствие побочных эффектов. Недостаток — низкая эффективность в лечении ДЭЗ у взрослых (старше 40 лет), неэффективность в лечении спорадического зоба.

В литературе последних лет широко обсуждается вопрос развития аутоиммунных процессов в ЩЖ на фоне приема йодсодержащих препаратов. В целом, развитие аутоиммунных процессов в ЩЖ, скорее всего, зависит от доз йода. Физиологические дозы йода не инициируют манифестацию аутоиммунных тиреопатий.

Монотерапия левотироксином менее предпочтительна, так как при наступлении достаточно быстрого эффекта (уменьшение зоба) часто развивается синдром отмены, реализующийся в бурном росте ЩЖ после отмены лечения (в том случае, если пациенту не назначен препарат йода).

Основной целью терапии L-Тироксином является подавление ТТГ, способствующего увеличению объема ЩЖ (супрессивная терапия). Чаще всего в клинической практике используются дозы левотироксина 2,0—2,5 мкг на 1 кг массы тела. Однако в многочисленных работах однозначно продемонстрирован «феномен отмены» — увеличение размеров ЩЖ почти до исходного уровня через короткое время после прекращения лечения. Данный феномен объясняется тем, что при подавлении ТТГ снижается активность Na-I-симпортера, а следовательно, уменьшается активный захват йода ЩЖ. На фоне резкого падения интратиреоидного содержания йода при отмене лекарственного препарата происходит новый рост ЩЖ. Исходя из этого, монотерапия левотироксином натрием при ДЭЗ используется чаще всего на втором этапе, когда не наблюдают позитивной динамики на фоне монотерапии препаратом йода. Лечение расценивается как эффективное, если на его фоне происходит уменьшение объема ЩЖ, вплоть до его нормализации.

Таким образом, преимущество супрессивной монотерапии левотироксином — достижение хоро-

шего результата за короткое время, но основные недостатки — синдром отмены и возможные побочные эффекты (риск тахикардии, остеопороза и т.д.) — ограничивают ее применение. Данный вид терапии оптимален для спорадического (не связанного с дефицитом йода) зоба.

Комбинированная терапия препаратами йода и тироксина

Данный вид лечения ДЭЗ имеет ряд преимуществ. Во-первых, при воздействии на несколько патогенетических механизмов образования зоба подавляется и гипертрофия, и гиперплазия тиреоцитов. Это позволяет добиться результатов, по эффективности сопоставимых с монотерапией тироксином (при гораздо меньшем его содержании в комбинированном препарате), что в свою очередь уменьшает количество побочных эффектов, связанных с приемом препаратов тиреоидных гормонов. Во-вторых, снижается склонность к «эффекту отмены» при кратковременном перерыве в лечении. В-третьих, менее выражено подавление уровня ТТГ, например по сравнению с эффектом тироксина в супрессивной дозе 150 мкг или более.

Подводя итог, можно сделать вывод, что основной целью лечения йоддефицитного диффузного зоба является не только снижение объема ЩЖ, но и поддержание достигнутого результата. Для этого подойдут препараты йода как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с L-Тироксином.

Остается вопрос, что же назначать в первую очередь. Очевидно, что интратиреоидная концентрация йода достоверно сильнее повышается при первоначальном приеме препаратов йода, чем комбинированных с тироксином препаратов. Этот факт еще раз подтверждает этиотропный характер терапии йодом, а также целесообразность начала лечения именно с назначения йодидов. На наш взгляд, алгоритм терапии ДЭЗ может быть представлен следующим образом (см. рисунок).

Для лечения детей с ДЭЗ рекомендован калия йодид в дозе 100—150 мкг/сут, подростков — в дозе 150—200 мкг/сут.

Лечение взрослых должно проводиться в молодом возрасте (до 45—50 лет), так как при этом чаще удастся добиться желаемого результата, а также существует малый риск функциональной автономии ЩЖ, при которой прием йодидов может спровоцировать тиреотоксикоз. В первые 6 мес оправдан прием 200 мкг/сут калия йодида. При отсутствии выраженного эффекта от приема йодидов через 6 мес может быть рекомендован переход на комбинированную терапию. При этом предпочтение должно отдаваться либо фиксированной комбинации 75 мкг левотироксина + 150 мкг йодида калия (Йодокомб, «Берлин-Хеми»), либо индивидуально подобранной

дозе левотироксина из расчета 1 мкг на 1 кг массы тела в сочетании с 150 мкг йода в сутки.

Лицам с эутиреоидным зобом старше 45—50 лет показано активное динамическое наблюдение с ежегодным определением уровня ТТГ и проведением УЗИ ЩЖ, использование в питании йодированной соли. При росте объема ЩЖ и соответствующем значении ТТГ показано назначение монотерапии левотироксином в супрессивных дозировках.

Исходя из современных представлений, какое бы первоначальное лечение зоба не проводилось, резкое его прекращение не может быть рекомендовано без дальнейшего проведения профилактических мероприятий — использования йодированной соли в питании.

Заключение

Задачей профилактических мероприятий является достижение оптимального уровня потребления йода населением (нормативы потребления йода указаны выше). Обязательным условием эффективности программ профилактики является мониторинг, включающий, согласно рекомендациям ВОЗ, не только оценку экскреции йода с мочой и частоты зоба у школьников, но и определение процента домохозяйств, использующих йодированную соль. К сожалению, в России до сих пор нет закона о всеобщем йодировании соли, а потребление морской рыбы и морепродуктов составляет очень незначительный объем в рационе. Иллюстрацией этого служит вступившая в силу с 1 января 2013 г. новая потребительская корзина, которая будет действовать до 2018 г. Согласно перечню, житель Российской Федерации (в том числе беременные и кормящие женщины) должен употреблять 18,5 кг рыбопродуктов в год (всего 350 г рыбы в неделю!). Таким образом, обеспечить нормальное потребление йода населением можно только путем внедрения методов массовой и индивидуальной йодной профилактики, о которых уже говорилось выше.

В определенные периоды жизни (беременность, кормление грудью, детский и подростковый

• Дети Йодомарин 100–150 мкг в сутки • Подростки Йодомарин 150–200 мкг в сутки	• Взрослые Молодой возраст: в первые 6 мес 200 мкг Йодомарин • Отсутствие эффекта – переход на комбинированную терапию (Йодокомб, цель – ТТГ (0,3 – 0,7 мЕд/л) • 50 мкг LT4 + 150 мкг KI • 75 мкг LT4 + 150 мкг KI - или L-тироксин - 2,0-2,5 мкг на 1 кг массы тела
--	---

Алгоритм лечения ДНЗ.

периоды) физиологическая потребность в йоде возрастает, и организм нуждается в дополнительном поступлении йода. Имеет смысл дополнительно принимать препараты йода женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, в дозе 150 мкг/сут. При существовании модели «добровольного» потребления йодированной соли необходима индивидуальная йодная профилактика

при помощи лекарственных препаратов калия йодида, содержащих физиологическую дозу калия йодида (например, препарата Йодомарин). В группах повышенного риска допустимо использовать только фармакологические средства, содержащие точно стандартизированную дозу йода, использование биологически активных добавок к пище недопустимо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. WHO, 2007.
2. Секинаева А.В. Контрольно-эпидемиологические исследования йододефицитных заболеваний у беременных и кормящих женщин в РФ и разработка оптимальных нормативов потребления йода. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М.; 2010. [Sekinaeva AV. Kontrol'no-epidemiologicheskie issledovaniya yododefitsitnykh zabolevaniy u beremennykh i kormyashchikh zhenshchin v RF i razrabotka optimal'nykh normativov potrebleniya yoda [PhD Dissertation abstract]. - Moscow; 2010.]
3. Трошина Е.А. Современные стандарты, регламентирующие применение калия йодида у беременных и кормящих женщин. // Гинекология. - 2013. - Т. 15. - №4. - С. 48-52. [Troshina EA. Current recommendations and standards governing the use of potassium iodide for pregnant and lactating women (clinical lecture). Ginekologiya. 2013;15(4):48-52.]
4. Трошина Е.А. Зоб. - М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 335с. [Troshina EA. Goiter. Moscow: MIA; 2012. 335p.]
5. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации. Время принятия решений. / Под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова и академика РАМН Г.А. Мельниченко. - М.: Контин-Принт; 2012. 232 с. [Troshina EA, Platono-va NM, Abdulkhabirova FM, Gerasimov GA. Iodine deficiency disorders in Russian Federation. Time to decision making. Ed by I.I. Dedov and G.A. Mel'nichenko. Moscow: Konti-Print; 2012. 232 p.]
6. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ 18.12.2008. [Guidelines MR 2.3.1.2432-08. Approved by the Chief State Sanitary Doctor of Russian Federation 18.12.2008.]
7. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности (диагностика, лечение, профилактика). Пособие для врачей. - М.; 2003. [Mel'nichenko GA, Fadeev VV, Dedov II. Thyroid disease during pregnancy (diagnosis, treatment, prevention). Manual for physicians. Moscow; 2003.]
8. Спиричев В.Б. Что могут витамины. Парадоксы правильного питания. - М.: АСТ-Пресс Книга; 2011. 288с. [Spirichev VB. What may vitamins. Paradoxes of proper nutrition. Moscow: AST-Press Kniga; 2011. 288p.]
9. Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. Eur J Clin Nutr 2004;58(7):979-84. doi: Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. European Journal of Clinical Nutrition. 2004;58(7):979-984. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601933
10. Untoro J, Mangasaryan N, de Benoist B, Darnton-Hill I. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations. Public Health Nutrition. 2007;10(12A):1527-1529. doi: 10.1017/s1368980007705360
11. Кияев А.В. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе (эпидемиология, дифференциальная диагностика, терапевтическая тактика). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - М.; 2008. [Kiyayev AV. Thyroid disease in children and adolescents in the region of iodine deficiency (epidemiology, differential diagnosis, therapeutic tactics) [PhD Dissertation abstract]. Moscow; 2008.]
12. "О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом микронутриентов, развитию производства пищевых продуктов функционального и специализированного назначения". Постановление Главного Государственного санитарного врача РФ №31 14 июня 2013 г. N 31 г. Москва. [«On Measures for the prevention of diseases caused by micronutrient deficiencies, the development of production of functional foods and special purpose». Resolution of the Chief State Sanitary Doctor RFN31 June 14, 2013 N 31, Moscow.]
13. WHO, Delange F, Robertson A, McLoughney E, Gerasimov G. Elimination of iodine deficiency disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States: WHO; 1998.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., и др. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска. Пособие для врачей. - М.: Издательство ЮНИСЕФ; 2004. 48 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Troshina EA, et al. Prevention and treatment of iodine deficiency disorders in high-risk groups. Manual for physicians. Moscow: UNICEF; 2004. 48p.]
15. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutrition. 2007;10(12A). doi: 10.1017/s1368980007361004
16. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. European Journal of Endocrinology. 2013;170(1):R1-R15. doi: 10.1530/eje-13-0651
17. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. World Health Organization: Geneva. 2001.
18. Фадеев В.В. Эутиреоидный зоб. Патогенез, диагностика и лечение. // Клиническая тиреодология. - 2003. - Т. 1. - №1. - С. 3-13. [Fadeev VV. Euthyroid goiter. Pathogenesis, diagnosis and treatment. Klinicheskaya tireodologiya 2003;1(1):3-13.]
19. Галкина Н.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. Генетические факторы в развитии диффузного эутиреоидного зоба. // Клиническая и экспериментальная тиреодология. - 2008. - Т. 4. - №3. - С. 36-43. [Galkina NV, Troshina EA, Mazurina NV. The Genetic Predisposition for Diffuse Euthyroid Goiter Development in Moscow Population. Clinical and experimental thyroidology 2008;4(3):36-43.] doi: 10.14341/ket20084336-43
20. Kreibitz M, Tiemann M, Hänscheid H, Rendl J, Reiners C. Vergleich der Wirksamkeit zweier verschieden dosierter Levothyroxin-Iodid-Kombinationen in der Therapie der euthyreoten diffusen Struma. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2001;126(9):227-231. doi: 10.1055/s-2001-11478
21. Трошина Е.А. Йододефицитные заболевания. В книге: «Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Руководство для практических врачей. Издание 2-е. Под общей редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко». М.: Литтера; 2013. [Troshina EA. Iodine deficiency disorders. In: «Rational pharmacotherapy of diseases of the endocrine system and metabolic disorders. Manual for physicians. 2nd edition. Ed by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko». Moscow: Littera; 2013.]