

Ежеквартальный научно-практический журнал

Клиническая и Экспериментальная Тиреоидология

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-21532 от 15.07.2005

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации
на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

ISSN 1995-5472

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

Главный редактор Мельниченко Г.А.
Зам. главного редактора Фадеев В.В.

Редакционная коллегия:

Анциферов М.Б. (Москва)	Петеркова В.А. (Москва)
Ванушко В.Э. (Москва)	Петунина Н.А. (Москва)
Герасимов Г.А. (Москва)	Поляков В.Г. (Москва)
Гринева Е.Н. (С.-Петербург)	Свириденко Н.Ю. (Москва)
Дедов И.И. (Москва)	Таранушенко Т.Е. (Красноярск)
Кандрор В.И. (Москва)	Трошина Е.А. (Москва)
Малиевский О.А. (Уфа)	Шаболш И. (Будапешт)

Зав. редакцией Подзолков А.В.

© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2014
© ООО “Видар”, 2014

Адрес редакции: 117036, Москва, ул. 3-я Мытищинская, д. 16, e-mail: walfad@mail.ru

ООО “Видар” 109028, Москва, а/я 16. Тел. (495) 768-04-34, 589-86-60, <http://www.vidar.ru>

Тираж: 3400 экз.

Ресторанная критика

Герасимов Г.А.

Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(1):6-11

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Йодный дефицит: современное состояние проблемы

Платонова Н.М.

Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(1):12-21

Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы

Моргунова Т.Б., Мадиярова М.Ш., Фадеев В.В.

Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(1):22-34

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние избыточного потребления йода на функциональное состояние щитовидной железы и спектр ее патологии у жителей г. Туринска Свердловской области

Кияев А.В., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Трошина Е.А., Герасимов Г.А.

Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(1):43-49

Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы

Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Фарафонова У.В., Грозов Р.В., Панкова П.А., Смолина Е.Н.

Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(1):50-58

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Тиреотоксический криз. Редкие проявления и трудности своевременной диагностики

Газизова Д.О., Васичкин С.В., Харкенин П.О., Фомин Д.К., Чупина Л.П., Кожокару А.Б., Шевченко Н.С.

Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(1):59-67

Редакционные материалы

De Gustibus

РЕСТОРАННАЯ КРИТИКА

Герасимов Г.А.

Глобальная сеть по йоду (Iodine Global Network), Москва

Почему здравоохранение в России отстает в развитии даже от общественного питания? В колонке обсуждается современное состояние российского здравоохранения и пути его совершенствования.

Ключевые слова: здравоохранение, кризис, приватизация.

Restaurant review

Gerasimov G.A.

Iodine Global Network, Moscow, Russian Federation

Why health care system in Russia lags even public nutrition in its development? Current status of health care and ways for its improvements are discussed in this column.

Key words: health care, crisis, privatization.

Однажды приятель затащил меня в известный в Москве пивной ресторан, стилизованный под забегаловку советской эпохи. Там можно было откусать комплексный обед из трех блюд, с той лишь разницей, что компот можно было заменить кружкой пива. Сервис в этой точке общепита был, как говорили раньше, “ненавязчивым”, а еду, видимо, доставляли прямо в кастрюльке на машине времени из середины 1980-х гг. Однако пиво, как, впрочем, и туалеты, было вполне на уровне.

Основную массу посетителей ретро-бара составляли молодые люди, которые никак не могли помнить ранние годы этого заведения, открывшегося еще в конце 1960-х гг. Думаю, что они были привлечены не столько дешевой едой и приличным пивом, сколько желанием ощутить атмосферу прошлых времен. Те же ощущения, но только не виртуальные, а вполне даже реальные, эти молодые люди могли бы получить, посетив районные поликлиники, в полной мере сохранившие все атрибуты советской эпохи: очереди, хамство, низкий профессионализм и отсутствие туалетной бумаги.

По моему мнению, здравоохранение, да и российское общество в целом, находится в некотором межеемочном положении^{1,2}. С одной стороны, значительная часть нашей жизни проходит в XXI веке: по-

купки мы делаем в современных супермаркетах, ужинаем в ресторанах русской, японской, итальянской или иной кухни по выбору, пользуемся самыми совершенными ноутбуками и смартфонами. С другой стороны, случись проблема со здоровьем — и жизнь отбрасывает пациента на десятилетия “back in the USSR”³. В России много замечательных докторов, но как их найти? Поэтому немалая часть соотечественников считает, что “если я заболею, к врачам обращаться не стану. Обращусь я к друзьям (не считайте, что это в бреду)”⁴. А наиболее состоятельные сразу отправляются на обследование и лечение за границу — по оценкам, на это россияне ежегодно тратят около 1 млрд долларов. А что еще делать, если в стране не существует ни одной многопрофильной больницы, отвечающей современным международным стандартам?

Из советского прошлого унаследована и боязнь врачей стать “обслуживающим персоналом”. Многие наши коллеги не хотят или не умеют соблюдать принципы дружелюбного сервиса. “Поликлиника не ресторан, где клиент всегда прав, здесь нужно слушать, что скажем мы: просим встать — встаньте, не задавать вопросов — молчите!” — такие правила поведения пациентов сфотографировал пользователь Facebook на двери врачебного кабинета одной из московских поликлиник. Видимо, и ресторан автор этой вывески представляет себе как трактир времен

¹ Врачи не хотят становиться “обслуживающим персоналом”. Vedomosti.ru 15.10.2014.

² Межеемочный (устар.) — лишенный четкости, точности, половинчатый или промежуточный.

³ Знаменитая песня группы “Beatles” (1968).

⁴ Стихотворение Я. Смелякова, написанное в 1940 г.

писателя Гиляровского с хамоватыми купчиками и льстивыми половыми.

Попытки внедрить клинические стандарты диагностики и лечения и даже дружелюбного обслуживания пациентов часто сталкиваются с сопротивлением медиков. Читая комментарии врачей на популярном сайте www.vrachirf.ru, поражаешься удивительно злобной реакции некоторых коллег на любые инициативы, изменяющие их многолетний стереотип деятельности. В каждой дискуссионной группе находится хотя бы один человек, который сетует, что американский опыт нам не подходит, что отечественная медицина самая лучшая в мире, а врачи не обслуживающий персонал.

На самом деле лучшие годы российского (советского) здравоохранения пришлось на далекие уже 1960–70-е гг. К этому времени средняя ожидаемая продолжительность жизни в СССР достигла 68,7 года, т.е. была больше, чем в США, хотя в начале XX века продолжительность жизни в США была на 17 лет больше, чем в России. В 1960-е гг. младенческая смертность в СССР была ниже, чем в Италии, Австрии и Восточной Германии, и приближалась к показателям Бельгии и ФРГ.

По мнению американского демографа Н. Эберштадта [1], развал системы здравоохранения СССР начался еще в 1960-х гг. По его оценке, в 1955 г. доля ВВП Советского Союза, направляемая на нужды здравоохранения, составляла 9,8%, а в 1977 г. — только 7,5%. Тенденция к снижению финансирования здравоохранения сохранилась во все последующие годы, и в настоящее время этот показатель в России составляет 3,6%.

В 1970-х гг. в СССР начался процесс отхода от преимущественно профилактической модели здравоохранения, принятой в 1920–30-х гг., к высокотехнологической, направленной в первую очередь на раннее выявление, своевременное и эффективное лечение заболеваний. Но как развивать высокотехнологическую медицину при постоянном урезании бюджетов здравоохранения? Жертвой амбициозных проектов стало первичное звено, под которым я имею в виду не только сельские амбулатории и поликлиники, но и районные и городские больницы, в которые по сути “спихивались” больные из амбулаторной сети, требовавшие сколь-либо повышенного внимания врачей. Понятно, что проводимое в настоящее время сокращение больничных коек без существенного повышения финансирования и эффективности работы поликлиник вызывает негативную реакцию со стороны многих врачей.

Особое неприятие вызывает “страховая медицина”, якобы навязанная России со стороны США, которая не отвечает национальным традициям и опы-

ту. Лично я очень сильно сомневаюсь в том, что существующую сегодня в России систему здравоохранения можно вообще называть страховой, тем более сработанной с американской модели. Американская модель вообще невозможна без затрат сотен миллиардов долларов, когда в совокупности расходы на здравоохранение уже достигают 18% от ВВП страны. Какая разница, как называется тумбочка российского производства, откуда берутся государственные деньги на здравоохранение: из средств бюджета или обязательного медицинского страхования (ОМС)?

Вот недавно из СМИ я узнал, что с начала 2015 г. все поликлиники Москвы начали работать по принципу подушевого финансирования. За каждого прикрепленного человека, сколько бы раз он ни ходил к врачу, учреждение в год получает фиксированную сумму. При этом за женщин примерно в два раза больше, чем за мужчин. Пожилые женщины вообще стали самыми “дорогими” пациентами в поликлиниках: за каждую пациентку старше 65 лет учреждение получит 6,5 тыс. рублей в год — самый большой тариф. За мужчину такого же возраста дают в 1,6 раза меньше — 3,9 тыс. рублей. А если взять возраст 55 лет, то разница будет еще значительнее: “женский тариф” — 6,1 тыс. рублей, “мужской” — 2,8 тыс. рублей, то есть в 2,2 раза меньше⁵.

На мой взгляд, это фактически является государственным финансированием медицинских учреждений. Ранее поликлиникам страховые компании, администрирующие средства ОМС, платили по числу оказанных услуг. Но от этого принципа пришлось отказаться из-за массовых приписок и невозможности проконтролировать реальный объем оказанной медицинской помощи.

Любая страховая деятельность основана на двух основных принципах: эквивалентности и случайности. Принцип эквивалентности отражает требование равновесия между доходами страховой организации и ее расходами. Риск угрожает многим лицам, но лишь немногие из них действительно затрагиваются страховыми случаями. Выплаты по страховым случаям покрываются за счет взносов многих страхователей, избежавших данного риска. Принцип случайности состоит в том, что страховаться могут только события, обладающие признаками вероятности и случайности их наступления. Преднамеренно осуществленные действия не страхуются, так как в них отсутствует принцип случайности.

Понятие “страховой случай” (от автомобильной аварии до серьезного заболевания) подразумевает, что

⁵ Бабушки станут “VIP-пациентами” в московских поликлиниках. Известия. 25.02.2015. Доступно по ссылке: <http://izvestia.ru/news/583373#ixzz3SiMrdIDX>

событие это, во-первых, случается довольно редко, во-вторых, достаточно внезапно и, в-третьих, менее всего желаемо застрахованным лицом. В медицине страховым случаем (иногда называемым медицинской катастрофой) может быть травма или внезапно возникшее серьезное заболевание. Но как могут быть страховыми событиями лечение хронических заболеваний, профилактические осмотры или прививки? Ведь страховые компании не выплачивают страховку владельцам автомашин за обычный ремонт или регулярную смену масла.

Исходя из этих принципов реальной медицинской страховкой являются только те полисы, которые мы покупаем при поездке за границу. Они действительно страхуют от относительно редких событий (травма, впервые возникшее тяжелое заболевание), но не покрывают расходы на лечение хронических расстройств. Вместе с тем существующая система медицинского страхования в России и многих других странах должна в равной степени покрывать расходы и на медицинские катастрофы, и на рутинную медицинскую помощь.

Однако система страхования эффективна тогда, когда ею пользуется наименьшее число застрахованных (принцип эквивалентности). Система здравоохранения, напротив, наиболее эффективна тогда, когда к ней имеет беспрепятственный доступ наибольшее число людей (принцип доступности). В этом случае она позволяет осуществлять раннюю диагностику, лечение и профилактику заболеваний до того момента, когда они приняли тяжелое течение или развились серьезные осложнения. Таким образом, цели систем страхования и здравоохранения изначально противоположны.

По политическим причинам система здравоохранения в современной России долгое время остается заповедником “развитого” социализма, как та пивная, которую я описал в начале своего рассказа. Но это не может продолжаться бесконечно по одной простой причине — на содержание такой неэффективной системы у государства российского просто уже нет средств. Модель организации здравоохранения в России не изменилась с начала 1990-х гг., хотя тратить на нее стали в 5 раз больше, чем в 1995 г. Но сейчас уже нет возможности заливать зоны неэффективности деньгами, полученными от экспорта дорогой нефти.

По данным Федерального фонда ОМС⁶, численность лиц, застрахованных по обязательному меди-

цинскому страхованию, на 1 апреля 2014 г. составила 143,8 млн человек; в том числе 60 млн работающих и 83,8 млн неработающих граждан. В 2013 г. в среднем по Российской Федерации в систему ОМС поступило страховых взносов и налогов на одного работающего гражданина на сумму 12 332 рубля, а на одного неработающего — всего 4469 рублей. Суммы, мягко говоря, для нужд современного здравоохранения очень скромные.

А вот совсем свежая новость: по итогам исполнения бюджета ФОМС в I квартале 2015 г. расходы превысили доходы в 1,2 раза. Дефицит бюджета фонда составил более 76 млрд рублей при запланированном — 43 млрд рублей. Счетная палата РФ прогнозирует, что денег на финансирование здравоохранения может и не хватить. В этой ситуации замещение бесплатной медицины платной является вполне закономерным процессом, связанным с некорректным распределением финансовых потоков государства.

Вместе с тем, по мнению некоторых экспертов, власти предпочтут действовать по привычным сценариям: усиливать организационные и бюрократические барьеры, вроде необходимых дополнительных подписей и направлений врача, чтобы максимально снизить потребление медицинской помощи. Все это сыграет отрицательную роль для трудоспособных, но не слишком обеспеченных россиян. Для них медицинская помощь будет наименее доступна, поскольку лекарственных льгот для них не предусматривается, а частная система будет не по карману. Стоит ожидать, что страховые компании начнут еще больше придирается к врачам, зарабатывая на штрафах и недоплатах учреждениям. Вслед за страховыми компаниями в медучреждения придут и другие контролеры, которые будут пытаться заставить врачей работать “больше и лучше”. Именно врачи и будут назначены виновниками низкой доступности и качества помощи. Вряд ли такая мотивация будет способствовать повышению внимания врача к пациенту. В итоге доступность помощи и ее качество будут еще сильнее падать. Это замкнутый круг, ловушка неэффективного управления⁷.

Медицинские учреждения в государственной собственности вообще неэффективны с экономической точки зрения, и их финансирование из бюджета сопряжено с коррупционными рисками. Бесплатные услуги всегда были сравнительно низкого качества и в ряде случаев не удовлетворяли даже минимальным требованиям большей части экономически ак-

⁶ Система обязательного медицинского страхования в России. Портал Федерального фонда обязательного медицинского страхования. Доступно по ссылке: <http://ora.ffoms.ru/portal/page/portal/top/about>

⁷ Попович Л. Лечить меньше или лечить хуже: два сценария для российской медицины. РБК. 13.04.2015. Доступно по ссылке: <http://daily.rbc.ru/opinions/society/13/04/2015/55228d559a79473d8d1d9ef1>

тивного населения страны. В итоге работодатели делают из зарплат своих сотрудников отчисления в социальные фонды, но граждане, приходя в больницу, вынуждены оплачивать медуслуги второй раз — особенно если они хотят получить более качественное обслуживание. И в некоторых случаях речь идет о необходимости оплатить вовсе не дополнительный комфорт, а минимальный набор услуг.

Аудиторы Счетной палаты недавно сообщили, что объем платных медицинских услуг за 2014 г. вырос в России более чем на 20%. Наступление платной медицины подтверждается также данными специалистов аналитического центра при правительстве РФ, который презентовал доклад “Человеческое развитие в условиях экономической неустойчивости” [2]. Один из выводов доклада состоит в том, что платность медицинских услуг нарастает, причем в хаотичной и неконтролируемой форме, когда неожиданно и непрозрачно вводится плата за услуги, которые формально должны предоставляться бесплатно, а пациенты лишены защиты в сфере платных услуг и неформальных платежей. Более 50% пациентов платят за лечение в стационарах, 30% — за амбулаторно-поликлиническую помощь. Вместе с тем руководство министерства здравоохранения продолжает упорно заявлять, что сокращение госгарантий по бесплатному оказанию медицинской помощи “ни сегодня, ни завтра, ни в перспективе до 2030 г. не планируется”.

Конечно, поликлиники и больницы не являются “резиновыми”, и необходимо разумное ограничение использования медицинской помощи. Но делать это следует не административными, а экономическими методами, хорошо известными в мире и доказавшими свою эффективность. Например, путем введения соплатежей и франшизы⁸.

Соплатежи взимаются с пациента при каждом визите к врачу в виде фиксированной суммы. Например, в США при визите к семейному врачу “из кармана” пациент платит небольшую относительно доходов сумму — около 10 долларов. Несколько большая сумма (обычно 30 долларов) взимается при консультации специалиста. Деньги эти платят непосредственно в офисе врача. Остальную оплату врач получает уже от страховой компании. Такие соплатежи в муниципальных поликлиниках можно ввести хоть завтра: почти все они уже и сейчас оказывают платные услуги и имеют кассы. Некоторые частные клиники в России уже используют соплатежи: при

прочих равных соплата в размере 10% за услуги, оказываемые по полису добровольного медицинского страхования, снижает обращаемость на четверть⁹.

Несколько более сложным является введение франшизы. Для этого нужно ввести индивидуальный учет медицинских расходов на каждого гражданина, имеющего полис ОМС. Начало этому уже положено: с 1 января 2015 г. жители всех субъектов РФ начали получать информацию о стоимости услуг, оказанных им в рамках программ ОМС. По мнению фонда, “эта система позволит сформировать у населения объективное представление о затратах государства на оказание медицинской помощи”. Действительно, большинство пациентов зачастую даже не задумываются о реальной стоимости своего лечения и воспринимают его как должное. Информацию о стоимости услуг можно будет узнать в электронном личном кабинете. А те, кто не имеет доступа к компьютеру, смогут получить ее из специальной справки, выдаваемой вместе со стандартной медицинской документацией и больничным листом¹⁰.

При наличии такой информации введение франшизы — вопрос чисто технический. В этом случае обязанностью пациента станет оплата части расходов, обычно некой фиксированной суммы, до того как начнется страховое покрытие. Например, в США размер франшизы варьирует в очень широком диапазоне (от 500 до нескольких тысяч долларов) в зависимости от величины страховой премии. Чем больше страховая премия, тем меньше франшиза.

В качестве эксперимента директор Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ Л. Попович предлагает введение системы на основе персонализированных ваучеров. К примеру, каждому выделяется по 1000 единиц, которые можно потратить на бесплатное лечение. Стационарное пребывание в такой системе будет стоить, например, 600 единиц. Тогда люди будут вынуждены беречь свое здоровье, чтобы не пришлось тратить деньги за пределами ваучера. Организовать такое “дестимулирование” непросто, но оно очень хорошо дисциплинирует.

Однако сами по себе все меры экономического стимулирования вряд ли дадут сколько-либо существенные результаты в закосневшей государственной системе здравоохранения. Опыт бывших социалистических стран Восточной и Центральной Европы и государств Балтии показал, что качественное улуч-

⁸ Франшиза (в страховании) — часть ущерба, удерживаемая страховой компанией при наступлении страхового случая (события). Франшиза может быть выражена как пропорциональная доля (в процентах от страховой суммы) либо как абсолютная величина (в денежном выражении).

⁹ Ключников В. Инъекция кризиса. Что спасет российскую медицину? SLON. 23.04.2015. Доступно по ссылке: <https://slon.ru/posts/50879>

¹⁰ Пациенты смогут получать информацию о стоимости услуг в рамках ОМС. NASHGOROD.ru 24.12.2014. Доступно по ссылке: <http://www.nashgorod.ru/news/news70938.html>

шение медицинской помощи населению можно достичь только за счет приватизации поликлиник, когда врач сам становится субъектом экономики, открывает частную практику самостоятельно или совместно с коллегами, заключает договора со страховыми компаниями и начинает зарабатывать деньги.

Раньше или позже, но придется открыто признать, что “даром лечиться — значит лечиться даром”. Надо всего лишь, чтобы деньги от пациента (сам ли он платит, или за него рассчитывается система ОМС) получал непосредственно врач общей практики, главное звено медицинской помощи, владелец собственного кабинета и распорядитель собственного рабочего времени. В 80% случаев его знаний и умений должно быть достаточно, а в остальных — именно врач общей практики направит больного в лабораторию или к специалисту, в компетенции которых он уверен.

Пять лет тому назад в одной из своих первых колонок в этом журнале я рассказал об опыте своего друга и коллеги из Эстонии [3]. Позволю себе пересказать ее вновь, чтобы читатель не рылся в подшивках старых журналов. Так вот: к концу 1990-х гг. Тоомас дорос уже до должности главного врача Эндокринологического центра в г. Тарту, когда правительство Эстонии провело радикальную реформу здравоохранения и закрыло это и многие другие существовавшие с советских времен учреждения. Вообще было решено, что для страны с населением меньше полутора миллионов человек нужно всего несколько штатных единиц врачей-эндокринологов в небольшом числе крупных многопрофильных больниц. Оставшимся вне этих больниц эндокринологам было предложено либо перепрофилироваться в семейные врачи, либо открыть частные практики, что и сделал Тоомас вместе с женой, тоже врачом-эндокринологом. Их частная практика успешно действует по настоящее время.

Система амбулаторной помощи в Эстонии устроена так, что первичным звеном медицинской помощи является частнопрактикующий семейный врач, а расходы на обследование и лечение населения страны практически полностью покрываются Фондом медицинского страхования (ФМС). Прием у семейного врача бесплатный (небольшая доплата существует только за визиты на дом). При необходимости семейный врач дает направление к эндокринологу или иному врачу-специалисту.

Частнопрактикующий врач-специалист берет с пациента “живыми деньгами” за амбулаторный прием всего 50 эстонских крон¹¹ (примерно 4 доллара

по тогдашнему курсу), а все остальное доплачивает ФМС. Количество специалистов ограничено, и очереди на прием у эндокринолога можно ждать 3–4 нед, а то и больше. За прием вне очереди нужно заплатить уже полную сумму — около 30 долларов.

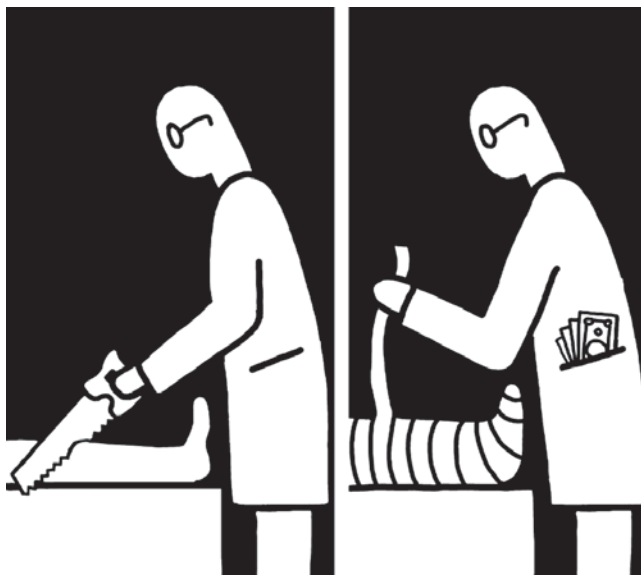
Интересно, что по договору с ФМС каждому врачу-специалисту выдают своего рода годовой финансовый план с расценками на диагностические и лечебные процедуры. Врачу выгодно самому выполнять большинство этих процедур в своей собственной амбулатории. Это включает и УЗИ щитовидной железы, и ее пункцию, и взятие крови для лабораторного обследования. За цитологическую диагностику, биохимические или гормональные анализы врач платит лабораториям из своего собственного бюджета в рамках тех сумм, которые ему выделил ФМС. Пациент от всех этих дополнительных оплат освобожден.

Отсюда и желание врачей охватить как можно больше новых пациентов и выполнять большинство процедур самим, не отдавая без нужды деньги собственного бюджета на сторону. Например, кроме приема в собственной городской амбулатории в Тарту мои друзья еженедельно посещают с визитами соседние городки, где они снимают на время амбулаторию и ведут прием пациентов. Нужно оборудование, включая портативный аппарат для УЗИ, они берут с собой. Все данные пациентов вносятся в электронные амбулаторные карты, а сейчас врачи стали выписывать и “цифровые” рецепты. Само собой, за эту работу мои коллеги получают от ФМС очень приличную по любым западным меркам денежную компенсацию. Ее хватает и на содержание собственной амбулатории с медсестрой и регистратором, и на покупку оборудования и расходных материалов, ну и на свою зарплату, разумеется.

Кому-то это может показаться сказкой, но так могут работать врачи не только где-то за океаном, но и в стране, десятилетиями бывшей нашей “союзной” республикой. Вообще, на мой взгляд, опыт государств Балтии, а также других стран Восточной и Центральной Европы, которые за короткий исторический период смогли перестроить свои “советские” системы здравоохранения на более эффективные модели, заслуживает куда большего внимания и пристального изучения.

Как мы видим, результат приватизации первичного звена здравоохранения вполне предсказуем: деньги достанутся квалифицированным врачам, вокруг которых будет концентрироваться адекватная и доступная медицинская практика. А контроль за ними обеспечит профессиональная ассоциация, которая лицензирует их, и страховые компании, которые заплатят им львиную долю бюджета здравоохранения. Одна беда: непонятно, чем тогда будут зани-

¹¹ Рассказ этот относится к 2010 г., до введения в Эстонии евро.



маться большинство чиновников, а также главные врачи поликлиник и их заместители.

Чем короче будет путь, который совершают деньги из кармана пациента на расчетный счет частнопрактикующего врача, тем эффективнее и дешевле становится медицинская помощь. Это хорошо отражено на рисунке, который я когда-то скопиро-

вал из журнала, не могу за давностью времен вспомнить какого. Простите за это невольное нарушение копирайта!

Информация о конфликте интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Eberstadt N. The health crisis in the USSR. In: *New York Review of Books*, 1981 (February 19), pp. 23–31. (Reprinted *Int J Epidemiol.* 2006;35:1384–94.)
2. Доклад о человеческом развитии в Российской Федерации за 2014 год / под ред. Л.М. Григорьева и С.Н. Бобылева. — М.: Аналитический центр при Правительстве Российской Федерации, 2014. 204 с. Доступно по ссылке: <http://ac.gov.ru/files/publication/a/4758.pdf> [*Human Development Report for the Russian Federation 2014* / ed by L.M. Grigoriev and S.N. Bobylev. Moscow: Analytical Center under the Government of the Russian Federation, 2014. 204 pp. Available on: <http://ac.gov.ru/files/publication/a/4758.pdf>]
3. Герасимов Г.А. De Gustibus “Недосол в голове...” // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2010. — Т. 6. — №4 — С. 4–7. [Gerasimov GA. De Gustibus. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010;6(4):4–7.] doi: 10.14341/ket2010644-7.

Герасимов Григорий Анатольевич — доктор мед. наук, профессор, региональный координатор Глобальной сети по йоду по странам Восточной Европы и Центральной Азии, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Герасимов Григорий Анатольевич — gerasimovg@inbox.ru

Обзоры литературы

Йодный дефицит: современное состояние проблемы**Платонова Н.М.***ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва*

Одним из приоритетных направлений здравоохранения большинства стран мира является профилактика йододефицитных заболеваний. В условиях природного дефицита йода проживает около 2 млрд человек. Известно, что наибольшую опасность представляет недостаточное поступление йода в организм на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте. Изменения, вызванные йододефицитом в эти периоды жизни, проявляются необратимыми дефектами в интеллектуальном и физическом развитии детей. Однако весь спектр йододефицитной патологии широк и простирается от репродуктивных нарушений до специфических заболеваний щитовидной железы.

По данным ВОЗ, МСКИДЗ и ООН (ЮНИСЕФ), в 96 странах проблема дефицита йода в питании уже разрешена благодаря действию законодательных и нормативных актов по обязательному йодированию соли. Только 13 стран, не имеющих подобных законов, в том числе и Россия, продолжают проживать в условиях некомпенсированного дефицита йода. В связи с этим проблема йодного дефицита для многих стран представляется чрезвычайно актуальной. Необходимо проведение массовой и индивидуальной йодной профилактики с применением препаратов, содержащих физиологическую дозу йода (как, например, Йодомарин), в группах высокого риска на законодательной основе.

Ключевые слова: дефицит йода, зоб, умственное развитие, йододефицитные заболевания, кретинизм, йодная профилактика.

Iodine deficiency: current status**Platonova N.M.***Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation*

One of the priorities of health care in most countries is the prevention of iodine deficiency disorders (IDD). About two billion people live in areas of natural iodine deficiency. It is known that insufficient intake of iodine in utero and in early childhood is the greatest danger. Changes caused by iodine deficiency in these periods of life manifest in irreversible defects of intellectual and physical development. However, the entire spectrum of IDD is wide and extends from reproductive disorders to specific thyroid diseases.

According to the World Health Organization (UNICEF), in 96 countries with iodine deficiency are already laws and regulations on mandatory salt iodization, only 13 countries do not have the law, including Russia. It is proved that the Russian population continues to live in conditions of uncompensated iodine deficiency.

In this connection it is extremely relevant conduct mass iodine prophylaxis and individual using preparations containing a physiological dose of iodine (such as Jodomarin) in high-risk groups on a statutory basis.

Key words: iodine deficiency, goiter, cognitive development, iodine deficiency disorders, cretinism, iodine prophylaxis.

Введение

Йод является обязательным структурным компонентом гормонов щитовидной железы (ЩЖ), которые в свою очередь обеспечивают полноценное развитие и функционирование человеческого организма. Основными природными источниками йода для человека являются продукты растительного и животного происхождения, питьевая вода, воздух. Недостаток йода в почве приводит к снижению содержания этого микроэлемента в продуктах питания, производимых в этой местности, а потребляющие их люди страдают от йододефицита (ЙД).

Дефицит йода обладает многочисленными негативными последствиями в отношении развития и формирования организма человека. Нарушения,

вызванные ЙД, объединены термином “йододефицитные заболевания” (ЙДЗ) (табл. 1) и являются крайне актуальной медицинской и социальной проблемой [1, 2]. Известно, что наибольшую опасность представляет недостаточное поступление йода в организм на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте. Изменения, вызванные ЙД в эти периоды жизни, проявляются необратимыми дефектами в интеллектуальном и физическом развитии детей. Однако весь спектр йододефицитной патологии широк и простирается от репродуктивных нарушений до специфических заболеваний ЩЖ, включая функциональную автономию и йодиндуцированный тиреотоксикоз как одно из самых тяжелых проявлений ЙДЗ в регионах с различным уровнем дефицита йода в питании.

Таблица 1. Спектр йододефицитной патологии (ВОЗ, 2007)

Внутриутробный период	Аборты Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной и детской смертности Эндемический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие, гипотиреоз, карликовость) Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз Замедление умственного развития Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах
Дети и подростки	Зоб (Субклинический) гипо- и гипертиреоз Нарушения умственного и физического развития Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах
Взрослые	Зоб и его осложнения Гипотиреоз Спонтанный гипертиреоз пожилых Йодиндуцированный тиреотоксикоз Когнитивные нарушения Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Хронический дефицит йода приводит к драматическим последствиям: развитию умственной и физической отсталости детей, кретинизму, заболеваниям ЩЖ, существенно увеличивает риск радиационно-индуцированного рака ЩЖ в случае ядерных катастроф [3, 4].

В основе ЙДЗ лежит неадекватная продукция гормонов ЩЖ вследствие недостаточного поступления йода в организм.

В 1980 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о том, что около 60% человечества страдает от дефицита йода (наиболее тяжелого — в развивающихся странах).

Более 25 лет всеобщее йодирование соли (ВЙС) проводится во многих странах с целью предотвращения заболеваний, вызванных дефицитом йода [2]. Несмотря на очевидные успехи в ликвидации ЙДЗ, эксперты ВОЗ подчеркивают, что эта проблема все еще далека от решения. По данным ВОЗ, более трети жителей Земли живет в условиях природного ЙД. Из них около 31% детей школьного возраста, не защищенных от ЙД, включая Европу, где их число значительно больше 52% [5].

В Российской Федерации практически на всей территории страны выявлен дефицит йода (различной степени тяжести), вновь зарегистрировано увеличение частоты случаев кретинизма, связанного с внутриутробным дефицитом йода [6]. С 2000 г. начала проводиться программа профилактики ЙДЗ в России.

Этот обзор рассматривает современное состояние профилактики ЙДЗ в России и других странах мира.

Оценка потребления йода

Суточная потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния человека и составляет [7]:

- 90 мкг — для детей до 5 лет;
- 120 мкг — для детей с 5 до 12 лет;
- 150 мкг — для детей с 12 лет и взрослых;
- 250 мкг — для беременных и кормящих женщин.

Оценка потребления йода населением основывается на медиане концентрации йода в моче (медиана йодурии, МЙУ) школьников 8–10 лет. Этот показатель определяется для оценки эпидемиологической ситуации (табл. 2) и контроля программ профилактики заболеваний, вызванных дефицитом йода (табл. 3) [8].

В 2007 г. ВОЗ определила нижний (250 мкг/с) и верхний (500 мкг/с) пределы потребления йода беременными и кормящими женщинами. При оценке йодной обеспеченности беременных и кормящих женщин, основанной на МЙУ, выделяются следующие группы: с недостаточным, адекватным и избыточным потреблением йода (табл. 3) [9].

Дефицит йода и метаболизм гормонов щитовидной железы

Йод играет центральную роль в физиологии ЩЖ. Йодиды, поступающие в организм с пищей, быстро и практически полностью (>90%) всасываются в желудке и двенадцатиперстной кишке [10, 11]. Из кровеносного русла основное количество йода захватыва-

Таблица 2. Критерии оценки йодной обеспеченности населения [8, 9]

Медиана йодурии, мкг/л	Потребление йода	Эпидемиологическая ситуация в регионе
Школьники		
<20	Недостаточное	Тяжелый йодный дефицит
20–49	Недостаточное	Йодный дефицит средней тяжести
50–99	Недостаточное	Йодный дефицит легкой степени
100–199	Адекватное	Нормальная йодная обеспеченность
200–299	Более чем адекватное	Риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза в течение 5–10 лет после введения всеобщего йодирования соли в восприимчивых группах
>300	Избыточное	Риск развития неблагоприятных последствий для здоровья (йодиндуцированный гипотиреоз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы)
Беременные женщины		
<150	Недостаточное	
150–249	Адекватное	
250–499	Более чем адекватное	
>500	Избыточное	
Кормящие женщины		
<100	Недостаточное	
>100	Адекватное	
Дети в возрасте до 2 лет		
<100	Недостаточное	
>100	Адекватное	

* Под избыточным потреблением йода подразумевается потребление в количестве, превышающем необходимое для предупреждения и контроля йододефицита.

Таблица 3. Критерии оценки эффективности программ профилактики йододефицитных заболеваний (ВОЗ, ЮНИСЕФ, ICCIDD, 2001)

Показатель	Цель
Йодирование соли: доля домашних хозяйств, эффективно потребляющих йодированную соль	>90%
Концентрация йода в моче: медиана	100–300 мкг/л
доля со значением менее 100 мкг/л	<50%
доля со значением менее 50 мкг/л	<20%

вается ЩЖ и почками. Поступление йода в ЩЖ зависит от его концентрации в крови. Концентрация йода в плазме крови при нормальном поступлении йода в организм составляет порядка 10–15 мкг/л. Около 2/3 поступившего в организм йода выводится почками (йод также может быть выведен молочными, слюнными и потовыми железами), остальная часть с кровью переносится в ЩЖ. Йод поступает в ЩЖ только в неорганической форме. Хотя данные о концентрации йода в ЩЖ колеблются в широких пределах, реальной величиной для человека можно считать 0,6 мг/г, т.е. общее содержание йода составляет 12 мг в нормальной ЩЖ массой 20 г [12].

Йод является не только составной частью тиреоидных гормонов, но и регулятором гормоногенеза и пролиферации тиреоцитов. При условии достаточного йодного обеспечения ЩЖ ежедневно захватывает 60–80 мкг йода, что позволяет поддерживать достаточный уровень синтеза гормонов и компенсировать израсходованный на них йод [13, 14]. При более низком потреблении этого микроэлемента его содержание в ЩЖ уменьшается, что у большинства людей сопровождается развитием зоба [14].

К тому же при длительном и тяжелом дефиците йода постепенно снижается функция ЩЖ, развиваются гипотиреоз и его осложнения.

Во время беременности потребность в йоде возрастает более чем на 50%.

Это обусловлено:

1) усилением работы ЩЖ матери для снабжения ее гормонами плода в I триместре (пока ЩЖ плода не функционирует);

2) необходимостью снабжать йодом уже функционирующую во II и III триместрах ЩЖ плода;

3) повышенным почечным клиренсом йода во время беременности [15, 16].

Если у длительно проживающей в условиях тяжелого дефицита йода женщины наступает беременность, то незначительные его запасы в организме быстро истощаются и у женщины развивается гипотиреоз, что крайне негативно сказывается не только на ее здоровье, но и на здоровье будущего ребенка.

Отсюда понятно, почему эндемический зоб и многие другие состояния, связанные с недостаточным потреблением йода, актуальны для современного здравоохранения.

Йододефицитные заболевания в мире и России: эпидемиология и результативность профилактических мероприятий

Опыт многих стран мира свидетельствует о том, что наиболее эффективным путем решения проблемы дефицита йода является проведение адекватной массовой и индивидуальной профилактики дефицита йода (йодированной солью и лекарственными препаратами йода соответственно) [17]. В тех странах, в которых удалось ликвидировать дефицит йода, всеобщее обязательное йодирование соли закреплено законодательно [18]. За последнее десятилетие количество стран с некомпенсированным дефицитом йода в мире сократилось с 54 до 30, численность стран с адекватным уровнем потребления йода с питанием возросла с 67 до 112. Количество стран с чрезмерным потреблением йода увеличилось с 5 до 10 в основном за счет ВИС — как самого простого и надежного метода профилактики и ликвидации ЙДЗ. По данным ООН (ЮНИСЕФ), в 96 странах, имеющих дефицит йода в питании, уже действуют законодательные и нормативные акты по обязательному йодированию соли, только 13 стран не имеют подобных законов, в том числе и Россия [19]. Данные мониторинга, проводимого ВОЗ, Международным советом по контролю за йододефицитными заболеваниями (МСКЙДЗ) и ООН (ЮНИСЕФ), показали, что к 2013 г. около 70% домашних хозяйств во всем мире используют в питании только йодированную соль, хотя в 2000 г. этот показатель был равен лишь 10% [20]. Все большее число европейских стран с помощью йодированной соли сумели устранить при-

родный дефицит йода и добиться снижения заболеваемости диффузным зобом до спорадических случаев. Например, в Хорватии при проведении общенационального исследования в 1995 г. (2865 детей школьного возраста) зоб определялся у 11–35% обследованных, показатели йодурии были ниже 100 мкг/л у 66–91%. В результате принятия новых, более действенных законов к 2002 г. удалось добиться нормального потребления йода населением, а ICCIDD признала Хорватию страной, свободной от ЙДЗ [21]. В Австрии программа ВИС, проводимая на протяжении 35 лет, привела к снижению распространенности зоба с 45,9 до 3% [22]. В последние годы в Германии увеличилось потребление йодированной соли, что существенно сократило распространенность зоба — с 30–40 до 10% [23]. Наибольшего успеха в профилактике ЙДЗ достигли те государства, где программа йодной профилактики не была свернута, а продолжалась на протяжении десятилетий. При повторных исследованиях в 1999–2005 гг. в Польше было установлено, что массовая йодная профилактика привела к снижению распространенности зоба с 40 до 6% [24]. В США и Канаде достигнут нормальный уровень потребления йода, хотя по результатам последних исследований у беременных женщин в США имеет место легкий ЙД [20]. Значительный успех был достигнут странами Западного Тихоокеанского региона, включая такие многонаселенные страны, как Китай, Индонезия и Вьетнам. В этом регионе мира имеется самая высокая доля домохозяйств, использующих соль, — почти 90%. Например, Китай до 1970 г. относился к йододефицитному региону. С 1996 г. там начала проводиться обязательная программа ВИС. Всеобщее йодирование соли привело к повышению МЙУ у школьников до 330 мкг/л при наличии высокой (50 мг/кг) концентрации йода в соли. В этой связи в 2012 г. ВОЗ определила Китай как регион с избыточным потреблением йода, и в том же году китайская программа ВИС была пересмотрена в сторону снижения йода в соли с 30 до 20 мг/кг [25].

Таким образом, прогресс устранения дефицита йода в питании определяется постоянным мониторингом качества йодированной соли и других пищевых источников йода с целью предотвращения чрезмерного, а также недостаточного поступления йода с питанием.

К сожалению, в России ситуация выглядит иначе. С 2000 г., согласно постановлению Правительства Российской Федерации “О мерах по профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода” (от 5 октября 1999 г. № 1119) и региональным программам и постановлениям глав администраций областей и регионов, во всех детских учреждениях должна использоваться только йодированная соль. Вместе

Таблица 4. Сравнительная характеристика йодурии (мкг/л) и распространенности зоба у детей (%) в 1998–2000 и 2003–2010 гг.

Регион	Медиана экскреции йода с мочой, мкг/л			Распространенность зоба по УЗИ, %		
	1999–2000 гг.	2003–2010 гг.	p_{M-Y}	1999–2000 гг.	2003–2010 гг.	p (критерий χ^2)
Москва	58,8 [46; 80,6]	104,5 [70,9; 135,5]	0,0000	9,6	4,7	$\chi^2 = 3,9, p = 0,046$
Московская область	45,8 [33; 62,7]	74,2 [47,3; 129]	0,0000	20,9	7,8	$\chi^2 = 49,6, p = 0,0000$
Калужская область*	65,3 [40,9; 80]	66,2 [46,3; 94,2]	0,0066	18,5	15,7	$\chi^2 = 0,47, p = 0,49$
Белгородская область*	66,3 [54,4; 91]	57,2 [49; 86,0]	0,100	7,6	12,7	$\chi^2 = 3,68, p = 0,055$
Республика Коми	49,2 [23; 89,0]	57,2 [43,1; 108]	0,014	28,9	16,5	$\chi^2 = 39,98, p = 0,0000$
Краснодарский край	46,6 [34; 62,4]	79,3 [47,3; 126]	0,0000	12,5	5,1	$\chi^2 = 7,38, p = 0,0066$
Волгоградская область*	59,8 [38,9; 79]	52,8 [19,4; 75,3]	0,002	11,5	13,4	$\chi^2 = 1,04, p = 0,31$
Республика Татарстан	72,1 [46; 88,9]	115,2 [75; 175,3]	0,0000	9,3	7,8	$\chi^2 = 8,97, p = 0,0027$
Кировская область*	74,0 [42,7; 98,0]	65,9 [43,8; 101]	0,95	13,9	20,1	$\chi^2 = 1,29, p = 0,26$
Нижегородская область	35,4 [18,0; 60,9]	70,9 [46; 129]	0,0000	21,8	11,0	$\chi^2 = 9,58, p = 0,002$
Свердловская область*	104,3 [70; 135]	96 [55; 144,7]	0,20	13,6	29,1	$\chi^2 = 18,6, p = 0,000$
Ханты-Мансийский АО	50,5 [31,2; 67,3]	219,7 [128; 333,0]	0,0001	30	7,2	$\chi^2 = 72,5, p = 0,0000$
Республика Удмуртия*	78 [44,9; 107]	68,3 [30,8; 125]	0,21	16,7	5,0	$\chi^2 = 4,29, p = 0,38$
Архангельская область	43,5 [27; 66,4]	63,7 [39; 84]	0,00001	37,9	31,8	$\chi^2 = 16,81, p = 0,0001$
Республика Тыва	21,6 [13; 37]	123 [23; 4366]	0,0000	61,8	37,9	$\chi^2 = 34,9, p = 0,00001$

* Динамики нет или отрицательная.

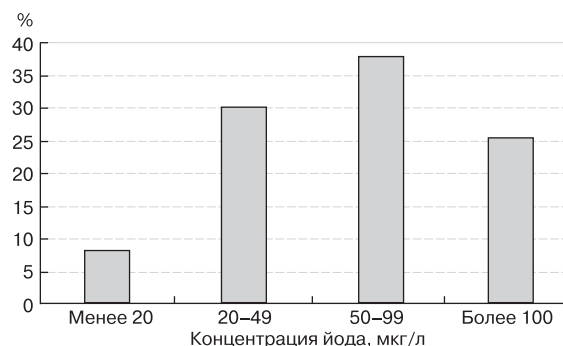
с тем было улучшено качество йодированной соли: средний уровень йодирования соли был повышен с 23 до 40 мг йода на 1 кг соли, а вместо нестабильного йодида калия стал использоваться только стабильный йодат калия. В связи с этим можно было ожидать снижения распространенности зоба среди учащихся всех групп и нормального потребления йода населением. Однако сравнительный анализ данных эпидемиологических исследований, проведенных в 1990-е гг. с результатами мониторинга 2003–2010 гг. не выявил значимой положительной динамики [26]. Во всех обследованных субъектах РФ, за исключением нескольких регионов, обеспеченность населения йодированной солью не соответствовала нормальному уровню (табл. 4).

При анализе частотного распределения концентрации йода в образцах мочи установлено, что лишь каждый четвертый школьник (25,2%) из обследованных регионов имеет уровень йодурии, превышающий 100 мкг/л, примерно по 1/3 детей имеют легкий и умеренный дефицит потребления йода (рисунок [26, 27]).

Государственная программа массового йодирования соли, начатая в России с 2000 г., не дала желаемых результатов. Использование йодированной соли носит добровольный характер (доля семей, которые потребляют йодированную соль, не превышает 30–40%). Лекарственные препараты йода в группах повышенного риска развития ЙДЗ не используются в полном объеме. В настоящее время население

России продолжает проживать в условиях некомпенсированного дефицита йода. Более чем у половины детей средние показатели йодурии остаются ниже нормы – МЙУ 82,2 мкг/л (от 17 до 125 мкг/л), а зоб наблюдается у 5,6–38% школьников.

Данные динамического мониторинга таких основных показателей как заболеваемость, распространенность ЙДЗ у детского и подросткового населения РФ за 2003–2008 гг. также подтвердили зобную эндемию практически на всей территории страны со средним показателем распространенности диффузного эутиреоидного зоба (ДЭЗ), равным 1113,52 случая на 100 тыс. детского населения. С наибольшей частотой среди всех групп населения России эндемический зоб регистрировался у подростков (1151,6 [95% ДИ = 1021,6–1281,5]) и превышал заболеваемость в сред-



Показатели частотного распределения концентрации йода в моче у обследованных школьников.

ней и младшей возрастных группах соответственно (10–14 лет – 707,7 [95% ДИ = 1021,6–1281,5]; 5–9 лет – 318,9 [95% ДИ = 297,4–340,4]) ($p_{10-14\text{ л.}} = 0,01$; $p_{5-9\text{ л.}} = 0,05$), причем фактическая распространенность ДЭЗ в большинстве регионов, по результатам скрининговых исследований, проведенных в ряде регионов России, превышала данные официальной статистики в 10 раз, а в некоторых регионах – более чем в 50 раз. Общая распространенность недиагностированного ДЭЗ, по данным скрининга, составила 11,9% [95% ДИ = 8,7–15,9].

Экстраполируя эти данные на население обследованных регионов, следует отметить, что число больных с невыявленным ДЭЗ составило только для обследованных регионов 58 221 тыс. человек [27].

В йододефицитных регионах процесс полового созревания нередко сопровождается формированием ДЭЗ. Среди всех групп населения эндемический зоб с наибольшей частотой встречается именно у подростков, что нашло отражение в представленной официальной статистике Минздрава России и согласуется с результатами других авторов [28, 29].

У детей и подростков узловатая патология ЩЖ встречается реже, чем у взрослого населения. Ее распространенность в детской популяции в различных по йодному обеспечению регионах варьирует от 0,05 до 1,5% [30]. С возрастом частота узловых образований нарастает и колеблется от 5 до 30% [31].

В целом, по данным Единой межведомственной информационно-статистической системы, число заболеваний, связанных с микронутриентной недостаточностью, выросло с 2 255 753 в 2005 г. до 2 599 860 в 2011 г. Более 50% субъектов Российской Федерации являются йододефицитными, более 60% населения проживает в регионах с природно-обусловленным дефицитом этого микроэлемента. Показатели заболеваемости диффузным зобом, связанным с йодной недостаточностью среди всего населения, регистрировались на уровне выше среднероссийских в 30 субъектах Российской Федерации.

Дефицит йода и когнитивное развитие детей

Проблема интеллектуального развития населения, проживающего в йододефицитном районе, является одной из наиболее значимых в спектре изучения йододефицитных состояний. Дефицит йода негативно влияет на развитие мозга плода и новорожденного, что в дальнейшем приводит к снижению интеллектуальных способностей личности [32, 33, 34]. В научной литературе представлены многочисленные исследования, сравнивающие умственное развитие детей в регионах с дефицитом йода и с достаточным йодным обеспечением как в Азии, так и в Европе

[35, 36, 37, 38]. Результаты большинства из них свидетельствуют о нарушениях умственного и двигательного развития детей в йододефицитных регионах. Однако дизайн этих исследований не исключал вмешательства других факторов, оказывающих влияние на развитие детей [39]. Кроме того, невозможность отличить последствия внутриутробного дефицита йода от последствий его текущей недостаточности при поперечном дизайне исследований также существенно ограничивает их ценность.

В метаанализе исследований, изучавших влияние йода на умственное развитие детей до 5 лет, было выявлено, что уровень коэффициента интеллекта (IQ) у детей дошкольного возраста, не получавших йодопрофилактики, на 6,9–10,2 балла ниже, чем у детей с компенсированным дефицитом йода [40].

N. Bleichrodt и соавт. были обобщены данные поперечных и экспериментальных исследований влияния йода на умственное развитие [41]. Общее количество участников, включенных в метаанализ, составило 2214, их возраст оказался в интервале 2–45 лет. В качестве основного критерия умственного развития детей использовался IQ. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что уровень IQ детей с достаточной обеспеченностью йодом в среднем на 13,5 балла выше, чем у детей с ЙД. Однако следует отметить, что включенные в метаанализ исследования отличались по качеству, большинство данных были получены из обсервационных исследований и результаты только шести из них были опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Е. Трошиной и соавт. были сопоставлены показатели IQ с использованием теста Кеттелла у детей из регионов РФ с различным уровнем дефицита йода в питании. Количество детей, прошедших тестовый контроль, составило 995 человек. При анализе результатов скринингового обследования у детей из йододефицитных регионов при тестировании показатели IQ были снижены на 11–18%. Даже в условиях относительно нормальной йодной обеспеченности показатель IQ был достоверно меньше условной нормы (100 единиц). Так, например, среднее значение этого показателя снизилось до 88,93 пункта ($n = 866$) и оказалось в так называемой низкой зоне, тогда как его оптимальное значение составляет 95–105. В городах, где обеспечение питания детей йодом было относительно нормальным, средний показатель IQ составил 91,36 единицы ($n = 129$) и также был меньше условной нормы (100 единиц) [42].

В другом отечественном контролируемом исследовании оценивалось влияние йодопрофилактики на когнитивные функции детей в возрасте 3–6 лет. В исследование было включено 92 ребенка со среднетяжелым ЙД (МЙУ не превышала 50 мкг/л). Восполнение

Таблица 5. Суточная потребность человека в йоде (мкг/сут)

ВОЗ / ЮНИСЕФ, МСКЙДЗ (2007)*		Национальная академия наук, США (2001)**	
Дети		Дети	
0–5 лет	90	0–6 мес	110
5–12 лет	120	7–12 мес	130
		1–8 лет	90
		9–13 лет	120
Подростки (>12 лет) и взрослые	150	Подростки (>14 лет) и взрослые	150
Беременные и кормящие	250	Беременные	220
		Кормящие	290

Примечание. * WHO/NUT/2007. ** IDD Newsletter. 2001;17(1):15.

дефицита йода (препаратом Йодомарин®100) у детей основной группы ($n = 46$) сопровождалось улучшением таких параметров как внимание, оперативность мышления, реакция на слово и звук, тонкая моторика; отмечалось улучшение речевой функции [43].

Недавно был выполнен метаанализ исследований (1966–2013 гг.), в ходе которых оценивалось влияние терапии йодом на функцию ЩЖ новорожденных и их матерей, неврологическое развитие младенцев и когнитивную функцию детей школьного возраста. В метаанализ были включены 9 рандомизированных контролируемых исследований и 8 описательных исследований. Было выявлено, что у детей школьного возраста на фоне йодопрофилактики было отмечено умеренное улучшение способности рассуждать и повышение общего когнитивного индекса [44].

Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний. Современные тенденции

Все мероприятия по профилактике ЙДЗ основаны на нормах физиологического потребления йода. Новейшие представления о роли йодного обеспечения в формировании здорового ребенка позволили специалистам пересмотреть прежние рекомендации (1996 г.) по нормативам потребления йода. Последняя версия таких рекомендаций была выпущена в 2001 и 2007 гг. независимо Национальной академией наук США и ВОЗ [7] (табл. 5).

Всеобщее йодирование пищевой поваренной соли рекомендовано ВОЗ, Минздравом РФ, РАМН в качестве универсального высокоэффективного метода массовой йодной профилактики. Всеобщее йодирование соли означает, что практически вся соль для употребления человеком (т.е. продающаяся в магазинах и используемая в пищевой промышленности) должна быть йодирована.

Однако в определенные периоды жизни потребность организма в йоде возрастает, поэтому возникает необходимость в дополнительном назначении физиологических доз йода.

К группам риска, требующим индивидуальной и групповой йодной профилактики, согласно рекомендациям ВОЗ и МСКЙДЗ, относятся дети в возрасте до 2 лет, беременные и кормящие женщины.

До тех пор пока в регионе сохраняется йодный дефицит, а ВЙС не проводится систематически, в указанных группах населения должна проводиться индивидуальная и групповая профилактика физиологическими дозами йода. Назначение фармакологических препаратов, содержащих строго фиксированную дозу йодида калия, позволяет эффективно восполнять возросшие потребности организма в этом микроэлементе (например, Йодомарин®100 или Йодомарин®200).

При соблюдении рекомендуемой дозы препараты йода (Йодомарин®) абсолютно безопасны для ежедневного потребления. Для назначения препарата йода ребенку, проживающему в йододефицитном регионе, не требуется консультация эндокринолога.

Для детей прием препаратов йода до 500 мкг/сут безопасен. Потребление йода в дозе более 500 мкг/сут относительно безопасно, более 1000 мкг/сут — потенциально опасно в плане риска манифестации йодиндуцированных состояний, к которым относятся йодиндуцированный гипотиреоз и йодиндуцированный тиреотоксикоз.

Адекватная йодная профилактика во время беременности и в период грудного вскармливания позволяет существенно снизить риск развития состояний, ассоциированных с дефицитом йода, в том числе уменьшить заболеваемость йододефицитными тиреопатиями, ликвидировать эндемический кретинизм, улучшить интеллектуальные способности детей и в перспективе повлиять на социальное развитие населения в целом. Причиной особой чувствительности новорожденных к неблагоприятным эффектам йодного дефицита является сочетание достаточно низкого содержания йода в их ЩЖ с очень высоким уровнем обмена интратиреоидного йода [45, 46]. Потребность в йоде в пересчете на 1 кг массы тела в сутки значительно снижается с возрастом. У новорожденного она составляет 15 мкг/кг и уменьшается

почти в 2 раза к концу 1-го года жизни. Для взрослого человека эта величина находится на уровне 2 мкг/кг.

Более серьезная проблема связана с коррекцией питания грудных детей, находящихся на искусственном вскармливании. Для детей, не получающих материнское молоко с рождения либо после 3–6-го месяца жизни, единственными продуктами детского питания, которые могут обеспечить их необходимым количеством йода, остаются обогащенные микроэлементами искусственные молочные смеси (заменители женского молока) и каши на их основе.

В настоящее время на российском рынке все обогащенные йодом продукты детского питания представлены зарубежными фирмами-производителями. Количественный разброс содержания йода в продуктах детского питания чрезвычайно широк и колеблется от 33 до 170 мкг на литр готовой смеси.

В соответствии с последними рекомендациями, утвержденными ВОЗ и МСКЙДЗ, содержание йода в смесях для доношенных детей должно составлять 100 мкг на литр, а для недоношенных 200 мкг на литр. Таким образом, лишь около половины смесей по количеству йода соответствуют требованиям международных экспертных организаций.

При выборе смеси родителям необходимо ориентироваться на сбалансированность ее состава по всем основным ингредиентам (белки, жиры, углеводы), витаминам, иным микроэлементам. Содержание йода обычно указывается на упаковке с заменителем грудного молока (в 100 г сухой смеси или в 100 мл готовой). Чтобы суточная доза вводимого со смесью йода соответствовала профилактической, его содержание в 100 мл готовой смеси должно составлять не менее 10 мкг, а в 100 г сухой — не менее 80 мкг.

Альтернативно можно использовать препараты йодида калия (из расчета потребности доношенного новорожденного 15 мкг йода на 1 кг массы тела в сутки, а у недоношенных детей — 30 мкг на 1 кг массы тела в сутки), которые растворяют в молочных смесях или добавляют в продукты докорма. Для восполнения дефицита йода у детей в возрасте от 1 года до 2 лет используют физиологические дозы йода 90 мкг/сут в составе таблетированных препаратов йодида калия.

На более поздних этапах развития ребенка и особенно в подростковый период в условиях йодного дефицита могут закладываться основы для формирования структурных изменений ЩЖ. В йододефицитных регионах процесс полового созревания нередко сопровождается формированием ДЭЗ. Среди всех групп населения эндемический зоб с наибольшей частотой встречается именно у подростков. Исходя из этого очевидно, что при отсутствии популяционных профилактических программ предпочтительным методом профилактики эндемического зоба

у подростков можно считать назначение препаратов йодида калия или поливитаминов, содержащих физиологические дозы йода. ВОЗ, а также организациями здравоохранения в Австралии, Великобритании, Германии, Австрии, Швейцарии детям старше 12 лет и подросткам рекомендуются такие же дозы йода, как и взрослым, — 150 мкг/сут. Препараты йодида калия рекомендованы и для лечения уже сформированного ДЭЗ у детей и подростков [47].

Заключение

Эксперты ВОЗ подчеркивают, что, несмотря на значительный прогресс в ликвидации ЙДЗ за последние несколько десятилетий, дефицит йода в питании остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире.

Одним из возможных путей решения проблемы устранения ЙД является создание законодательной и нормативной базы для всеобщего обязательного йодирования соли и эффективных механизмов правоприменения.

По данным ВОЗ, ICCIDD на 2013 г., более чем в 96 государствах мира действуют законодательные и нормативные акты по обязательному йодированию соли. В некоторых странах сохраняется добровольное йодирование соли для розничной торговли и/или промышленной переработки пищевой продукции. При этом в ряде развитых стран (США, Швейцария, Германия), несмотря на формально добровольный характер йодирования, практически вся соль (70–90%) поступает потребителям в йодированной форме. В Российской Федерации проект такого закона разработан и находится на предварительном рассмотрении в Государственной Думе.

Отсутствие в России государственной стратегии, направленной на ликвидацию дефицита йода, продолжает негативно сказываться на здоровье населения. В связи с этим актуальным на сегодняшний день является проведение индивидуальной и групповой профилактики с помощью препаратов йодида калия (например, Йодомарин®) в наиболее уязвимых группах населения, к которым относятся беременные, кормящие женщины и младенцы.

Особое внимание должно уделяться постоянному мониторингу эффективности профилактических мер. Также необходимо осуществлять постоянный мониторинг йодирования пищевой соли и других пищевых источников йода с целью предотвращения как чрезмерного, так и недостаточного потребления йода.

Информация о конфликте интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

- Hetzel B. Iodine deficiency disorders (idd) and their eradication. *Lancet*. 1983;322(8359):1126-1129. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90636-0
- Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251-1262. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61005-3
- Glinoe D, De Nayer P, Delange F, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: Maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):258-269. doi: 10.1210/jcem.80.1.7829623
- Aghini-Lombardo F, Antonangeli L, Martino E, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine - deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):561-566.
- De Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. *Food Nutr Bull*. 2008;29:195-202.
- Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика). Методическое пособие. — М.; 1999. [Dedov II, Gerasimov GA, Sviridenko NYu. Iododefitsitnye zabolevaniya v Rossiiskoi Federatsii (epidemiologiya, diagnostika, profilaktika). Metodicheskoe posobie. Moscow; 1999. (In Russ).]
- World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007.
- WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization; 2001.
- Andersson M, De Benoist B, Delange F, et al. 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 Nutr*. 2007;10(12A). doi: 10.1017/s1368980007361004
- Alexander WD, Harden RM, Harrison MT, et al. Some aspects of the absorption and concentration of iodide by the alimentary tract in man. *Proc Nutri Soc*. 2007;26(01):62-67. doi: 10.1079/pns19670013
- Nath SK, Moinier B, Thuillier F, et al. Urinary excretion of iodide and fluoride from supplemented food grade salt. *Int J Vitam Nutr Res*. 1992;62:66-72.
- Liu Y-Y, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(3):166-173. doi: 10.1016/j.tem.2009.11.004
- Chi HC, Chen C-Y, Tsai M-M, et al. Molecular functions of thyroid hormones and their clinical significance in liver-related diseases. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1-16. doi: 10.1155/2013/601361
- Delange F. Iodine deficiency. In: Braverman L, Utiger R, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: JD Lippincott; 2000. p. 295-316.
- Patel J, Landers K, Li H, et al. Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(5):164-170. doi: 10.1016/j.tem.2011.02.002
- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997;18(3):404-433. doi: 10.1210/edrv.18.3.0300
- WHO, UNICEF, ICCIDD. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. Geneva: World Health Organization; 1994.
- Andersson M, De Benoist B, Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: Salt iodisation and iodine status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(1):1-11. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.005
- Zimmermann M. Iodine deficiency and excess in children: Worldwide status in 2013. *Endocr Pract*. 2013;19(5):839-846. doi: 10.4158/ep13180.ra
- Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid*. 2013;23(5):523-528. doi: 10.1089/thy.2013.0128
- Kusic Z, Jukić T. History of endemic goiter in Croatia: from severe iodine deficiency to iodine sufficiency. *Coll Antropol*. 2005;29:9-16.
- Lind P, Kumnnig G, Heinisch M, et al. Iodine supplementation in Austria: Methods and results. *Thyroid*. 2002;12(10):903-907. doi: 10.1089/105072502761016539
- Gärtner R. Is iodine deficiency still relevant? *MMW Fortschr Med*. 2007;22;149(8):29-32.
- Baczyk M, Ruchala M, Pisarek M, et al. Iodine prophylaxis in children population on the Wielkopolska Region area from year 1992 to 2005. *Endokrynol Pol*. 2006;57(2):110-115.
- Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(5):382-387. doi: 10.1097/MED.0b013e328357271a
- Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: Контипринт; 2012. [Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Iododefitsitnye zabolevaniya v Rossiyskoy Federatsii: vremya prinyatiya resheniy*. Moscow: Konti print, 2012. (In Russ).]
- Платонова Н.М. Йоддефицитные заболевания (профилактика, диагностика, лечение и мониторинг): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2010. [Platonova NM. *Iododefitsitnye zabolevaniya (profilaktika, diagnostika, lechenie i monitoring)*. [the dissertation abstract] Moscow; 2010. (In Russ).]
- Велданова М.В. Эффективность применения калия йодида при диффузном нетоксическом зобе у детей в различных биогеохимических провинциях России. // Клиническая тиреоидология. — 2003. — Т.1. — №1 — С.14—17 [Veldanova MV. *Effektivnost' primeneniya kaliya iodida pri diffuznom netoksicheskom zobe u detei v razlichnykh biogekhimicheskikh provintsiyakh Rossii*. *Clinical thyroidology*. 2003;1(1):14-17 (In Russ).]
- Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания: генез, профилактика, лечение. // Фарматека. — 2003. — №8 — С.10—13. [Kasatkina EP. *Iododefitsitnye zabolevaniya: genез, profilaktika, lechenie*. *Farmateka*. 2003;8:10-13. (In Russ).]
- Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(2): 427-453. doi: 10.1677/erc.1.00882
- Laurberg P, Nøhr SB, Pedersen KM, et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid*. 2000;10(11):951-963. doi: 10.1089/thy.2000.10.951

32. Azizi F, Kalani H, Kimiagar M, et al. Physical, neuromotor and intellectual impairment in non-cretinous schoolchildren with iodine deficiency. *Int J Vitam Nutr Res*. 1995;65:199-205.
33. Boyages SC, Collins JK, Maberly GF, et al. Iodine deficiency impairs intellectual and neuromotor development in apparently-normal persons. A study of rural inhabitants of north-central China. *Med J Aust*. 1989;150:676-682.
34. Choudhury N, Gorman KS. Subclinical prenatal iodine deficiency negatively affects infant development in Northern China. *J Nutr*. 2003;133:3162-3165.
35. Fenzi GF, Giusti LF, Aghini-Lombardi F, et al. Neuropsychological assessment in schoolchildren from an area of moderate iodine deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2014;13(5):427-431. doi: 10.1007/bf03350696
36. Gao TS, Teng WP, Shan ZY, et al. Effect of different iodine intake on schoolchildren's thyroid diseases and intelligence in rural areas. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117:1518-1522.
37. Huda SN, Grantham-McGregor SM, Rahman KM, Tomkins A. Biochemical hypothyroidism secondary to iodine deficiency is associated with poor school achievement and cognition in Bangladeshi children. *J Nutr*. 1999;129:980-997.
38. Ojule AC, Osotimehin BO. The influence of iodine deficiency on the cognitive performance of schoolchildren in Saki, south-west Nigeria. *Afr J Med Sci*. 1998;27:95-99.
39. Sameroff AJ, Seifer R, Baldwin A, et al. Stability of intelligence from preschool to adolescence: The influence of social and family risk factors. *Child Development*. 1993;64(1):80. doi: 10.2307/1131438
40. Bougma K, Aboud F, Harding K, et al. Iodine and mental development of children 5 years old and under: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2013;5(4):1384-1416. doi: 10.3390/nu5041384
41. Bleichrodt N, Born MP. A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury FA, editor. The damaged brain of iodine deficiency cognitive, behavioral, neuromotor, educative aspects. New York [etc.]: Cognizant Communication Corporation; 1994.
42. Трошина Е.А., Соловьева С.И., Платонова Н.М. и др. Интеллектуальное развитие школьников с диффузным клиническим эутиреоидным зобом в регионах с различным йодным обеспечением. // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т.6. — №2 — С.43-48. [Troshina EA, Solov'eva SI, Platonova NM, et al. Intellektual'noe razvitiie shkol'nikov s diffuznym klinicheskim eutireoidnym zobom v regionakh s razlichnym iodnym obespecheniem. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2009;6(2):43-48. (In Russ).]
43. Щеплягина Л.А. Препараты йода в укреплении здоровья детей. // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2010. — Т.12. — №1 — С.12-16 [Shcheplyagina LA. Preparaty ioda v ukreplenii zdorov'ya detei. *Consilium Medicum. Peditriya*. 2010;12(1):12-16. (In Russ).]
44. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, et al. Therapy of endocrine disease: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013;170(1):R1-R15. doi: 10.1530/eje-13-0651
45. Andersson M, De Benoist B, Delange F, et al. 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 Nutr*. 2007;10(12A). doi: 10.1017/s1368980007361004
46. Untoro J, Managasaryan N, de Benoist I, Darnton-Hill I. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations. *Public Health Nutr*. 2007;10(12):1527-1529.
47. World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd ed. Geneva, 2007.

Платонова Надежда Михайловна — д.м.н., главный научный сотрудник отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Платонова Надежда Михайловна — doc-platonova@inbox.ru

Обзор литературы

Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы

Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. По современным представлениям, лечение манифестного гипотиреоза подразумевает назначение заместительной монотерапии левотироксином (L-T₄), что обеспечивает поддержание компенсации заболевания. Достижение компенсации в подавляющем большинстве случаев приводит к нормализации самочувствия больных, купированию симптомов гипотиреоза и, как следствие, повышению качества жизни. Однако, по данным разных авторов, у 5–10% пациентов с гипотиреозом, получающих L-T₄, сохраняются сниженное настроение, повышенные уровни тревожности и депрессии, несмотря на поддержание стойко нормального уровня ТТГ. В обзоре обсуждаются подходы к ведению таких пациентов и как один из вариантов — перевод на комбинированную терапию левотироксином и трийодтиронином (L-T₄+T₃).

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, заместительная терапия, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, левотироксин, трийодтиронин.

Treatment of primary hypothyroidism: unresolved issues

Madiyarova M.M., Morgunova T.B., Fadeyev V.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Primary hypothyroidism is one of the most common endocrine disorders. According to modern concepts, replacement monotherapy with levothyroxine (L-T₄) is the treatment of choice in primary hypothyroidism. In most cases, compensation of hypothyroidism leads to relief of symptoms and, as a consequence, improvement the quality of life. However, according to different authors, 5–10% of patients with hypothyroidism receiving adequate replacement therapy with L-T₄ have persistent symptoms of hypothyroidism, increased levels of anxiety and depression. The review discusses approaches to managing of such patients, and as one of the options — transfer to combination therapy with levothyroxine and triiodothyronine (L-T₄+T₃).

Key words: primary hypothyroidism, replacement therapy, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, levothyroxine, triiodothyronine.

Введение

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Причиной развития первичного гипотиреоза у взрослых в большинстве случаев служит хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), реже гипотиреоз развивается вследствие резекции щитовидной железы (ЩЖ), терапии радиоактивным йодом и ряда других факторов. По современным представлениям, лечение манифестного гипотиреоза подразумевает назначение заместительной монотерапии левотироксином (L-T₄), что в ситуации адекватно подобранной дозы обеспечивает поддержание компенсации заболевания, оцениваемой по уровню тиреотропного гормона (ТТГ). Достижение компенсации в подавляющем большинстве случаев приводит к нормализации самочувствия больных, купированию симптомов гипотиреоза и, как следствие, повышению качества жизни. Однако, по данным разных авторов, у 5–10% пациентов с гипотиреозом, получающих L-T₄, сохраняются сниженное настроение, повышенные уровни тревожности и депрессии, несмотря на поддержание

стойко нормального уровня ТТГ. Кроме того, сохраняются жалобы, характерные для гипотиреоза.

Следует отметить, что поддержание нормального уровня ТТГ отражает достаточный уровень тиреоидных гормонов на монотерапии L-T₄ только на уровне тиреотрофов гипофиза, но не позволяет сделать вывод о нормальном уровне тиреоидных гормонов во всех периферических тканях. Сохраняющиеся симптомы, неудовлетворенность своим самочувствием, повышенный уровень свободного тироксина (св.Т₄) и сниженный — свободного трийодтиронина (св.Т₃) в сочетании с отдельными биохимическими отклонениями могут свидетельствовать о недостаточной эффективности заместительной монотерапии L-T₄ у ряда пациентов с гипотиреозом. Как один из вариантов ведения таких пациентов обсуждается перевод на комбинированную терапию левотироксином и трийодтиронином (L-T₄+T₃). Комбинированная терапия L-T₄+T₃ за последние годы приобрела определенную популярность, хотя объективных преимуществ комбинированной терапии по сравнению с монотерапией L-T₄ получено не было. Вместе с тем,

по данным отдельных исследований, пациенты отдают предпочтение именно комбинации L-T₄+T₃.

Монотерапия L-T₄ остается стандартным методом заместительной терапии, однако согласно рекомендациям Европейской тиреоидологической ассоциации 2012 г. для отдельных пациентов возможно назначение комбинированной терапии в качестве экспериментального подхода. Также в этих рекомендациях были сформулированы подходы к назначению комбинированной терапии, однако отмечено, что этот вариант лечения остается не до конца изученным и целесообразно проведение дальнейших исследований по данной теме [1].

История заместительной терапии гипотиреоза

Первым препаратом был экстракт щитовидной железы овцы, который G. Murray в 1891 г. впервые применил в виде внутримышечных инъекций, а уже через год — перорально. В 1914 г. Edward Kendall выделил из щитовидной железы активное вещество, получившее название “тироксин”. Его попытки синтезировать это соединение не увенчались успехом, и лишь в 1926 г. C.R. Harrington синтезировал тироксин [2]. Однако, учитывая высокую стоимость синтетического тироксина, большинство пациентов до 1960-х гг. прошлого столетия принимали высушенный экстракт щитовидной железы скота, содержащий тиреоглобулин, соотношение в котором тироксина и трийодтиронина составляло около 2–3 : 1. Недостатками данной терапии были невозможность точного дозирования и, как следствие, отсутствие достижения стойкого эутиреоза, слишком высокое содержание йода, усиленный переход T₄ в T₃ при длительном хранении, возможность образования антител к животному белку и риск развития серьезных аллергических реакций [3].

В последующем в 1952 г. был открыт второй гормон щитовидной железы — трийодтиронин. Принимая во внимание тот факт, что щитовидная железа продуцирует два гормона — тироксин (T₄) и трийодтиронин (T₃), долгое время считалось, что для лечения гипотиреоза предпочтительнее использование комбинации T₄ и T₃. Однако в 1970 г. L.E. Braverman, K. Sterling и соавт. открыли периферическое превращение тироксина в трийодтиронин, в связи с чем T₄ стали рассматривать в качестве прогормона T₃ [3]. Это и послужило основой преимущественного использования в последующем и по настоящее время монотерапии синтетическим L-T₄ [4]. Начиная с 1970-х гг. терапия синтетическим левотироксином постепенно замещала применяемые до того времени экстракты щитовидной железы животных для лечения пациентов с гипотиреозом. Так, в США назначе-

ние препаратов экстракта ЩЖ скота в период 1964–1988 гг. постепенно снижалось, а препаратов L-T₄ — росло. Согласно клиническим рекомендациям, опубликованным в 1980-х и 1990-х гг., препаратом выбора служил синтетический L-T₄. Вместе с тем в рекомендациях 2000-х гг. помимо монотерапии L-T₄ обсуждалась возможность использования также комбинированной терапии L-T₄+T₃ в лечении пациентов с гипотиреозом.

Параллельно работам по изучению метаболизма тиреоидных гормонов интенсивно развивалась лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы. Появление высокочувствительных методов определения уровня ТТГ в 1980-х гг. привело к существенным изменениям в заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов, поскольку стало очевидным, что для достижения нормального уровня ТТГ требуются гораздо меньшие дозы L-T₄.

Таким образом, согласно клиническим рекомендациям, опубликованным в 1980-х и 1990-х гг., препаратом выбора служил синтетический L-T₄, цель назначения терапии — поддержание уровня ТТГ в пределах нормальных значений. Вместе с тем в литературе стали появляться сообщения о недостаточно хорошем самочувствии ряда пациентов на фоне подобранной заместительной терапии L-T₄, ухудшении самочувствия при переводе с препарата экстракта ЩЖ скота на монотерапию L-T₄. И в 1999 г. появилась первая работа, а в дальнейшем были опубликованы результаты еще ряда проспективных исследований, сравнивающих преимущества и недостатки заместительной монотерапии L-T₄ и комбинированной терапии L-T₄+T₃.

Заместительная монотерапия левотироксином: нерешенные вопросы

Гипотиреоз является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний, а L-T₄ — одним из наиболее часто выписываемых препаратов. Так, в Великобритании в 2010 г. было выписано более 23 млн рецептов на L-T₄ [5]. Выявление манифестного гипотиреоза подразумевает назначение заместительной монотерапии L-T₄ в расчетной дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг веса. Причем для конкретного пациента заместительная доза L-T₄ будет определяться рядом факторов: прежде всего этиологией гипотиреоза, выраженностью дефицита тиреоидных гормонов и возрастом. Так, при гипотиреозе, развившемся вследствие АИТ, заместительная доза будет составлять в среднем 1,6 мкг/кг веса, в то время как пациентам после тиреоидэктомии или при вторичном гипотиреозе потребуются более высокие дозы L-T₄ для достижения компенсации. У пациентов старшего возраста замес-

тительная доза может быть меньше, поскольку с возрастом уменьшается масса безжировой ткани, являющейся лучшим предиктором дозы L-T₄ [6]. И закономерно при манифестном гипотиреозе доза будет выше по сравнению с субклиническим.

Критерием адекватности проводимой терапии служит достижение и поддержание уровня ТТГ в пределах референсных значений. Контроль уровня ТТГ рекомендуется через 6–8 нед после назначения терапии или изменения дозы препарата. После достижения эутиреоза рекомендован периодический контроль уровня ТТГ, как правило, 1 раз в 12 мес. Хотя, по мнению ряда авторов, более частый контроль адекватности терапии способствует повышению приверженности пациентов лечению [4].

При всей простоте заместительной терапии первичного гипотиреоза в клинической практике врачи сталкиваются с рядом трудностей. Одна из них — недостижение компенсации заболевания или декомпенсация после периода стойкого эутиреоза. По данным разных авторов, частота декомпенсации гипотиреоза у взрослых составляет от 32,5 до 62% [7–11]. Помимо плохого самочувствия, снижения работоспособности и качества жизни длительно некомпенсированный гипотиреоз сопряжен с риском развития осложнений. Так, по данным R.W. Flynn и соавт. [12], риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий и переломов повышен у пациентов как с высоким, так и с подавленным уровнями ТТГ по сравнению с пациентами в эутиреозе на фоне заместительной терапии: скорректированный относительный риск составляет 1,95 (1,73–2,21), 1,80 (1,33–2,44) и 1,83 (1,41–2,37); 1,37 (1,17–1,60), 1,6 (1,10–2,33), 2,02 (1,55–2,62) соответственно.

Еще одна проблема, связанная с лечением гипотиреоза, — недостаточно хорошее самочувствие ряда пациентов, несмотря на стойкую компенсацию заболевания. Этот вопрос часто обсуждается в литературе, так как сохраняющиеся симптомы нередко служат поводом для дополнительного обращения пациента с гипотиреозом к врачу, проведения обследования с целью выяснения причины неудовлетворительного самочувствия.

Однако, как хорошо известно, симптомы дефицита тиреоидных гормонов неспецифичны, что, с одной стороны, в значительной степени затрудняет диагностику гипотиреоза, с другой стороны, создает определенные сложности именно в ситуации сохраняющихся симптомов, сходных с таковыми при гипотиреозе. В одном из проведенных популяционных исследований, Колорадском, использовали анкету, состоящую из вопросов, касающихся 14 наиболее часто встречающихся симптомов гипотиреоза. По

результатам было показано, что у пациентов с манифестным гипотиреозом какие-либо симптомы встречались чаще, чем у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Также у пациентов с гипотиреозом (и субклиническим, и манифестным) симптомы гипотиреоза встречались статистически значимо чаще, чем у здоровых. Закономерно у большинства людей без нарушения функции ЩЖ каких-либо симптомов выявлено не было, тогда как пациенты с гипотиреозом отмечали наличие 4 и более симптомов. Однако примерно в трети случаев пациенты с манифестным гипотиреозом не предъявляли никаких жалоб, а пациенты с эутиреозом в 20% случаев отмечали наличие 4 и более жалоб. Таким образом, было показано, что чувствительность отдельных симптомов колеблется от 2,9 до 24,5%. И хотя вероятность гипотиреоза возрастает с увеличением числа симптомов, отсутствие симптомов не исключает наличие заболевания [7].

В литературе в разное время было описано несколько шкал для оценки самочувствия и выраженности симптомов гипотиреоза, но ни одна из предложенных на сегодняшний день шкал не получила широкого применения в клинической практике [13–15].

Потенциально подобные шкалы могут быть использованы для оценки адекватности заместительной терапии гипотиреоза и, возможно, в качестве дополнительного метода для решения вопроса о целесообразности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе [16].

Какова тактика ведения таких пациентов в клинической практике? По мнению многих авторов, при наличии у пациента сохраняющихся неспецифических симптомов необходимо прежде всего исключить наличие других аутоиммунных заболеваний, поскольку, как известно, аутоиммунная патология щитовидной железы нередко сочетается с рядом других аутоиммунных заболеваний, в частности, пернициозной анемией, болезнью Аддисона, целиакией, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой. Так, у 9,67% пациентов с болезнью Грейвса и у 14,3% с хроническим аутоиммунным тиреоидитом развивается другая аутоиммунная патология. Наиболее частая патология — ревматоидный артрит диагностируется у 3,15% пациентов с болезнью Грейвса и у 4,24% — с АИТ [17].

Следующим шагом в ведении таких пациентов является поиск сопутствующих заболеваний, которые могут объяснять наличие подобных неспецифических жалоб, особенно депрессии, распространенность которой в популяции гораздо выше, чем манифестного гипотиреоза. Кроме того, в ряде работ было показано, что у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями депрессия развивается чаще по сравнению

с людьми без патологии щитовидной железы. В Норвежском исследовании HUNT 2 [18] была проанализирована связь между уровнем ТТГ и показателями тревожности и депрессии у пациентов старше 40 лет. Проведенный анализ показал, что у женщин, получающих препараты L-T₄, высокий уровень тревожности и депрессии встречается чаще по сравнению с женщинами без нарушения функции ЩЖ (распространенность депрессии — 18,4 и 13,0%, $p < 0,001$, тревожности — 23,4 и 18,7%, $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, при обследовании таких пациентов необходимо исключить и другие возможные причины неудовлетворительного самочувствия, такие как анемия, латентный железodefицит, гиперпаратиреоз.

Вместе с тем следует отметить, что, по данным ряда исследований, в целом самочувствие пациентов с компенсированным гипотиреозом может быть несколько хуже, чем у пациентов без нарушения функции ЩЖ. По данным первого популяционного исследования, выполненного P. Saravanan и соавт. [19] в Великобритании, у пациентов с компенсированным гипотиреозом хуже как показатели общего самочувствия, так и выраженность симптомов гипотиреоза по сравнению со здоровыми. В эту работу был включен 961 пациент с гипотиреозом в возрасте 18–75 лет на заместительной терапии L-T₄. Из сохраняющихся симптомов пациенты с гипотиреозом чаще отмечали снижение памяти, ощущение общей слабости, повышенную утомляемость. Авторы сделали вывод о том, что у пациентов, получающих заместительную терапию L-T₄, даже в ситуации стойкой компенсации показатели общего самочувствия несколько ниже, чем в контрольной группе людей без гипотиреоза. Однако, по мнению авторов, проведенная работа свидетельствует только о несколько худшем самочувствии пациентов, получающих заместительную терапию L-T₄, но не позволяет выявить причину этого. Кроме того, в данном исследовании были собраны сведения о результатах последнего уровня ТТГ и, поскольку не определяли уровень ТТГ на момент включения в исследование, ряд пациентов могли быть в состоянии декомпенсации.

В 2005 г. были опубликованы результаты еще одного исследования, в котором проводилась оценка психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациентов с компенсированным гипотиреозом [20]. В исследование был включен 141 пациент в возрасте от 18 до 70 лет с гипотиреозом, развившимся как исход хронического аутоиммунного тиреоидита. На момент включения все пациенты получали адекватную заместительную терапию L-T₄. У пациентов оценивали скорость психомоторных реакций с помощью тестов Digit Symbol subtest и Memory Compa-

risation Task, внимание (тест Paced Auditory Serial Addition Task), кратковременную память (Digit Span subtest) и вербальную память (California Verbal Learning Test), качество жизни и общее состояние здоровья (опросники Rand 36-item Health Survey и SCL-90). В проведенном исследовании по ряду изучаемых параметров нейрокогнитивных функций показатели у пациентов были хуже по сравнению с референсными значениями: почти у четверти больных было снижение памяти (ниже 5-го перцентиля) как немедленного, так и отсроченного воспроизведения, а также концентрации внимания. Результаты тестов на скорость психомоторных реакций оказались достаточно противоречивыми: у пациентов отмечено снижение скорости выполнения заданий в начале тестирования, но в дальнейшем, по мере нарастания длительности и сложности задания, результаты были сопоставимы с референсными значениями, а в ряде случаев их превосходили. По мнению авторов, эти результаты свидетельствуют о более “медленном начале” выполнения задания, что подтверждает некоторое снижение внимания у пациентов с гипотиреозом.

Еще в одной небольшой работе, выполненной М.Н. Samuels и соавт. [21], также было показано, что у пациентов с компенсированным гипотиреозом хуже показатели психоэмоционального статуса, общего самочувствия, кратковременной памяти.

Остается не вполне понятным, являются ли результаты проведенных исследований специфичными для гипотиреоза, либо речь идет о снижении общего самочувствия у лиц с любой хронической патологией, при этом порой вне зависимости от ее компенсации, зачастую от одного осознания пациентом себя больным [22]. Ранее нами была проведена работа, в которой мы оценивали качество жизни пациентов с гипотиреозом, с узловым зобом и людей без патологии щитовидной железы. В исследование было включено 30 пациентов с компенсированным первичным манифестным гипотиреозом в возрасте от 25 до 55 лет, 28 пациентов с узловым (многоузловым) коллоидным эутиреоидным зобом такого же возраста, не получавших препаратов тиреоидных гормонов, и 30 здоровых. Практически по всем шкалам опросника SF-36 (кроме общего здоровья и ролевого эмоционального функционирования) показатели качества жизни у пациентов с компенсированным гипотиреозом были статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группе здоровых людей. При сравнении качества жизни пациентов с гипотиреозом и узловым зобом по шкалам ролевого физического функционирования, жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья показатели па-

циентов с гипотиреозом были значимо хуже по сравнению с пациентами с узловым эутиреоидным зобом. При оценке выраженности депрессии сумма баллов по шкале депрессии у пациентов с компенсированным гипотиреозом была значимо выше по сравнению с результатами пациентов с узловым зобом и здоровыми людьми. Таким образом, у пациентов с гипотиреозом даже при стойкой компенсации заболевания практически по всем параметрам качество жизни хуже, чем у людей без нарушения функции ЩЖ, и по многим шкалам (ролевого физического функционирования, жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья) хуже по сравнению с пациентами с узловым эутиреоидным зобом. Выраженность депрессии у пациентов с компенсированным гипотиреозом существенно выше по сравнению с пациентами с узловым зобом и здоровыми людьми, что может служить одной из причин ухудшения общего самочувствия этих пациентов и снижения качества жизни [23].

Следующий шаг в ведении пациентов с недостаточно хорошим самочувствием на фоне монотерапии L-T₄ — коррекция дозы препарата с целью поддержания уровня ТТГ в нижнем диапазоне референсных значений. Вопрос о целесообразности поддержания “низконормального” уровня ТТГ на протяжении нескольких лет обсуждался в литературе. Основанием для этого послужили результаты популяционных исследований, показавших, что в общей популяции у подавляющего большинства людей уровень ТТГ находится в пределах интервала 0,4–2,0 мЕд/л. В дальнейшем были опубликованы результаты ряда исследований, в которых оценивали преимущества поддержания ТТГ в нижнем диапазоне референсных значений. В отдельных работах были отмечены преимущества поддержания низконормального ТТГ по ряду периферических маркеров эффектов тиреоидных гормонов. Так, в работе J.P. Walsh и соавт. [24] назначение несколько большей дозы L-T₄ способствовало закономерно уменьшению ТТГ, а также снижению уровня общего холестерина (ОХС) у женщин с гипотиреозом. Однако на сегодняшний день нет достаточных оснований рекомендовать всем пациентам назначение заместительной дозы L-T₄, обеспечивающей уровень ТТГ в нижнем диапазоне значений.

Как обсуждалось ранее, за последние годы были опубликованы результаты ряда рандомизированных исследований, в которых оценивались преимущества и недостатки монотерапии L-T₄ и комбинированной терапии L-T₄+T₃ при гипотиреозе. В настоящее время перевод пациента на комбинацию L-T₄+T₃ рассматривается как возможный вариант лечения при сохраняющихся симптомах, характерных для гипотиреоза, или неудовлетворительном самочувствии.

Монотерапия L-T₄ и комбинированная терапия L-T₄+T₃: преимущества и недостатки

Первой работой по данной теме было двойное слепое перекрестное исследование, опубликованное R.N. Smith и соавт. в 1970 г. [25]. В это исследование было включено 99 пациентов с первичным гипотиреозом, получавших заместительную терапию L-T₄ в дозе 200–300 мкг/сут. Пациенты были рандомизированы на две группы и получали в течение 2 мес L-T₄ (в дозе 200 или 300 мкг) или L-T₄+T₃ (2 или 3 таблетки соответственно; содержание в каждой таблетке T₃ — 20 мкг и L-T₄ — 80 мкг); затем была произведена смена препарата. По окончании наблюдения 33% пациентов отдали предпочтение монотерапии L-T₄ и 18% — комбинации L-T₄+T₃. На фоне применения комбинации L-T₄+T₃ в течение 2 мес была отмечена более высокая частота побочных эффектов (сердцебиение, нервозность, чувство нехватки воздуха и др.), чем при монотерапии L-T₄. На основании полученных результатов был сделан вывод о лучшей переносимости монотерапии L-T₄ при сравнении с комбинацией, а также о том, что L-T₄ эффективен в качестве монотерапии и предпочтительнее из-за более продолжительного периода полувыведения.

После длительного перерыва в 1999 г. были опубликованы результаты работы, выполненной R. Vupėvičius и соавт. [26]. В исследование было включено всего 33 пациента, группа была неоднородной — в нее вошли пациенты с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ и после тиреоидэктомии по поводу рака ЩЖ, период наблюдения составлял 5 нед. На комбинированной терапии было отмечено улучшение ряда психологических и нейрофизиологических показателей, а также качества жизни по сравнению с монотерапией L-T₄ [27]. В дальнейшем результаты этой работы подвергались обсуждению и критике в литературе, однако эта публикация возродила интерес к использованию комбинированной терапии при гипотиреозе.

В 2002 г. были опубликованы результаты еще одной работы, выполненной этими же авторами [27]. В данное исследование было включено всего 13 женщин с гипотиреозом, развившимся как исход тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса. Как и в предыдущей работе, авторы отметили уменьшение выраженности симптомов гипотиреоза и улучшение настроения на фоне комбинированной терапии L-T₄+T₃.

В дальнейшем были опубликованы результаты ряда рандомизированных исследований, посвященных изучению данной проблемы. Исследования отличались по длительности наблюдения, группам пациентов, оцениваемым параметрам и соотноше-

нию L-T₄ к T₃ при комбинированной терапии. Далее приведены основные результаты, полученные в ходе проведенных исследований.

Память, внимание, качество жизни

Во многих из проведенных работ по гипотиреозу в качестве критериев эффективности терапии служили показатели психоэмоционального статуса, памяти, внимания и качества жизни. Хорошо известно, что развитие гипотиреоза сопровождается изменениями психоэмоционального статуса и в ряде случаев ухудшением когнитивных функций. На фоне компенсации заболевания отмечается как субъективное улучшение самочувствия, так и объективно положительная динамика в отношении уровней тревожности, депрессии, памяти и внимания.

В последние годы при проведении клинических исследований в качестве одного из оцениваемых показателей эффективности проводимой терапии широко используется качество жизни. Исследование качества жизни — надежный и простой метод оценки общего благополучия человека, стандартным инструментом которого служит опросник.

В большинстве работ, сравнивающих заместительную моно- и комбинированную терапию, был использован опросник MOS SF-36 [28–30]. Только в трех из проведенных исследований было отмечено улучшение самочувствия и повышение качества жизни пациентов при переводе на комбинированную терапию L-T₄+T₃ [26–28]. Следует отметить, что во многих работах при смене терапии отмечена динамика уровня ТТГ, что затрудняет сравнительную оценку эффективности вариантов терапии. Например, в двойном слепом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном, выполненном J.P. Walsh и соавт. [15], при переводе на комбинированную терапию значимой динамики показателей качества жизни, когнитивных функций, выраженности симптомов гипотиреоза не было. Однако перевод на комбинированную терапию сопровождался повышением уровня тревожности. Вместе с тем в данной работе изменение терапии сопровождалось значимым повышением уровня ТТГ в группе L-T₄+T₃.

В одном из самых крупных исследований — двойном слепом рандомизированном исследовании P. Saravanan и соавт. [13] участвовало 697 пациентов с гипотиреозом. Перевод на комбинированную терапию L-T₄+T₃ сопровождался значимым повышением уровня ТТГ. Интересен тот факт, что в группе терапии L-T₄ был отмечен выраженный плацебо-эффект, проявившийся улучшением общего самочувствия, отмеченным по шкале GHQ (General Health Questionnaire). Положительная динамика была выявлена через 3 мес и сохранялась через 12 мес наблюдения.

Вместе с тем при переводе на комбинированную терапию L-T₄+T₃ отмечалось некоторое улучшение по шкале GHQ и опроснику тревоги и депрессии, однако указанная положительная динамика не сохранялась через 12 мес наблюдения.

В двух исследованиях: H.F. Escobar-Morreale и соавт. и B. Nygaard и соавт. — уровни ТТГ были сопоставимы на моно- и комбинированной терапии. В исследовании B. Nygaard и соавт. [28] сообщалось о значительном улучшении качества жизни, снижении уровней депрессии и тревожности при использовании комбинированной терапии.

Периферические маркеры эффектов тиреоидных гормонов

Хорошо известно, что основным критерием адекватности заместительной терапии при первичном гипотиреозе служит нормальный уровень ТТГ. В литературе обсуждается вопрос и о возможности использования ряда периферических маркеров для оценки адекватности заместительной терапии. По данным разных авторов, маркерами периферических эффектов тиреоидных гормонов могут служить: уровень ОХС, липопротеидов низкой плотности (ЛНП), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), маркеров костного метаболизма (костеобразования и костной резорбции) [31–32]. Ряд данных параметров использовался в клинических исследованиях, сравнивающих эффективность моно- и комбинированной терапии при гипотиреозе.

Общий холестерин и кардиоваскулярные факторы риска

Нелеченый манифестный гипотиреоз сопровождается развитием дислипидемии и более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и атеросклероза.

При манифестном гипотиреозе повышен уровень ОХС, ЛНП, липопротеидов высокой плотности (ЛВП), аполипопротеина В. Патогенез этих изменений подробно изучался разными авторами. В ранних работах было показано, что при гипотиреозе снижается катаболизм ЛНП и, как следствие, увеличивается их период полужизни. Эти изменения обратимы при назначении L-T₄ [33]. Так, в исследовании на культуре фибробластов человека было показано, что при добавлении L-T₃ ускоряется катаболизм ЛНП за счет увеличения числа рецепторов к ЛНП, при этом сродство ЛНП к рецепторам не изменяется. При этом в культуре клеток без рецепторов к ЛНП при добавлении L-T₃ снижения уровня ЛНП не произошло [34]. Таким образом, повышение уровня ЛНП при гипотиреозе обусловлено уменьшением количества рецепторов ЛНП в печени [34]. В идеале заместитель-

ная терапия при гипотиреозе должна нивелировать риск развития ССЗ у этих пациентов. Однако некоторые факторы риска (показатели липидного спектра, функция эндотелия, диастолическая гипертензия) могут не нормализоваться на фоне адекватной заместительной терапии.

Высказывается предположение, что назначение комбинированной терапии таким пациентам позволит устранить имеющиеся факторы риска. Однако только в нескольких исследованиях по комбинированной терапии L-T₄+T₃ и монотерапии L-T₄ оценивали показатели липидного спектра и другие кардиоваскулярные факторы риска. Согласно полученным данным, существенных отличий по уровням ОХС, ЛНП и ЛВП между двумя вариантами терапии не выявлено [13, 26, 35–37]. Только в двух работах произошло улучшение липидного профиля на комбинированной терапии, однако в этих исследованиях при переводе на комбинацию L-T₄+T₃ было отмечено снижение уровня ТТГ [29, 38].

В проведенных исследованиях существенных отличий по частоте сердечных сокращений, уровням систолического и диастолического артериального давления между вариантами терапии не было [15, 25, 26, 29, 35, 37, 38]. Хотя в работах R.N. Smith и соавт. [25] и W. Siegmund и соавт. [37] были описаны случаи мерцательной аритмии. Однако стоит отметить, что в исследовании R.N. Smith и соавт. применялись достаточно большие дозы тиреоидных гормонов, в частности трийодтиронина, — приблизительно 40–60 мкг/сут, что могло послужить причиной высокой частоты побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Глобулин, связывающий половые гормоны

В ряде исследований в качестве периферического маркера эффекта тиреоидных гормонов на печень служил уровень ГСПГ. Тот факт, что при тиреотоксикозе повышается уровень ГСПГ, позволил рассматривать данный показатель как критерий влияния T₃ в периферических тканях. Только в трех работах авторы отметили повышение уровня ГСПГ при переводе пациентов с монотерапии L-T₄ на комбинацию L-T₄+T₃ [26, 29, 39].

В работе U. Schmidt и соавт. [39] уровни ТТГ не отличались между двумя вариантами терапии: медиана ТТГ 0,83 мЕд/л на комбинации L-T₄+T₃ по сравнению с 1,18 мЕд/л на монотерапии L-T₄. Уровень ГСПГ остался без изменений на монотерапии L-T₄ и значимо повысился при переводе на комбинацию L-T₄+T₃ ($p = 0,015$). По мнению авторов, достижение одинакового эффекта на монотерапии и комбинированной терапии L-T₄+T₃, оцениваемое по уровню

ТТГ, не означает, что на уровне периферических тканей, в частности гепатоцитов, эффект обоих вариантов терапии будет сходным. Однако клиническое значение полученных отличий, и в частности отдаленные результаты выявленных отличий, не до конца понятны.

Маркеры костного метаболизма

Хорошо известно, что тиреоидные гормоны оказывают существенное влияние на костную ткань. Развитие гипотиреоза приводит к снижению как костной резорбции, так и костеобразования. Поэтому ряд исследователей оценивали маркеры костного метаболизма при сравнении двух вариантов заместительной терапии. По данным проведенных работ, назначение комбинации L-T₄+T₃ приводит к повышению метаболизма в костной ткани [15, 29, 39]. Однако следует отметить, что длительность наблюдения составляла 10–15 нед, и сложно судить, сохранялись ли эти изменения в дальнейшем, при более длительном приеме комбинации препаратов. Кроме того, в представленных работах перевод на комбинированную терапию сопровождался снижением уровня ТТГ.

В работе U. Schmidt и соавт. [39] в качестве маркера периферических гормонов использовался также уровень N-терминального натрийуретического пептида головного мозга (NT-proBNP). Однако динамики NT-proBNP на разных вариантах терапии не отмечено.

Предпочтение пациентами монотерапии L-T₄ или комбинации L-T₄+T₃

В ряде проведенных исследований помимо психоэмоционального статуса и качества жизни авторы также оценивали предпочтение пациентами одного из вариантов заместительной терапии. В четырех исследованиях пациенты отдали предпочтение комбинации L-T₄+T₃, несмотря на отсутствие явных клинических преимуществ [26, 28, 29, 36]. Следует отметить, что в исследованиях R. Bunevicius и соавт. [26] и B.C. Appelhof и соавт. [29] уровень ТТГ был подавлен и, возможно, этим обусловлено предпочтение пациентами комбинированной терапии.

В двойном слепом рандомизированном исследовании B.C. Appelhof и соавт. [29] пациенты получали один из двух вариантов терапии: монотерапию L-T₄ и комбинированную терапию L-T₄+T₃ в соотношении 10 : 1 и 5 : 1. Интересен тот факт, что пациенты чаще предпочитали комбинацию L-T₄+T₃ практически независимо от режима терапии (10 : 1 и 5 : 1, 41,3 и 52,2% соответственно). Вместе с тем предпочтение комбинированной терапии не было ассоции-

ировано с улучшением настроения или когнитивных функций, уменьшением выраженности симптомов.

В двух исследованиях: H.F. Escobar-Morreale и соавт. и B. Nygaard и соавт. — уровни ТТГ были сопоставимы на моно- и комбинированной терапии. Преимуществом данных работ служил перекрестный дизайн, который дал возможность пациентам самостоятельно оценить и сравнить оба варианта лечения. В исследовании B. Nygaard и соавт. 49% больных предпочли комбинированную терапию L-T₄+T₃, 15% — монотерапию L-T₄. В данном исследовании у пациентов, отдавших предпочтение комбинированной терапии тиреоидными гормонами, изначально были более высокие баллы по шкале депрессии в отличие от пациентов, не выбравших ни одного из вариантов заместительной терапии [28].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном H.F. Escobar-Morreale и соавт. [36], 69% пациентов предпочли комбинацию L-T₄+T₃, 8% — монотерапию L-T₄ и 23% не отметили каких-либо преимуществ той или иной терапии.

Разумеется, предпочтения пациентов весьма индивидуальны. Ответы могут зависеть от разных факторов, в частности от способа набора больных в то или иное исследование. Очевидно, что в большинстве исследований пациенты были включены независимо от их удовлетворенности предшествующей монотерапией L-T₄. Кроме того, пациенты с сохраняющимися симптомами могут быть более мотивированы для смены режима проводимой терапии. Однако в клинической практике именно предпочтение пациентов нередко играет важную роль при выборе варианта заместительной терапии, особенно у пациентов молодого возраста.

В 2006 г. были опубликованы результаты метаанализа 11 клинических исследований, в которых 1216 пациентов с гипотиреозом на монотерапии L-T₄ были рандомизированы в группы монотерапии L-T₄ или комбинированной терапии L-T₄+T₃. По данным метаанализа не было выявлено отличий по эффективности комбинированной терапии в плане влияния на следующие показатели: боль, депрессия, тревожность, утомляемость, качество жизни, масса тела, ОХС, ЛНП, ЛВП, триглицериды. В 2009 г. были опубликованы результаты систематического обзора, в котором были получены сходные результаты. По результатам проведенного метаанализа авторы высказали сомнение в целесообразности проведения дальнейших исследований по сравнению эффективности двух вариантов терапии. Однако в дальнейшем были опубликованы результаты еще ряда исследований по данной теме. И в 2012 г. вышли Рекомендации Европейской тиреоидологической ассоциации, со-

гласно которым целесообразно проведение дальнейших исследований, в частности по изучению возможной ассоциации полиморфизма генов дейодиназ и транспортеров тиреоидных гормонов с показателями психоэмоционального статуса и самочувствия у пациентов с гипотиреозом на монотерапии L-T₄ и комбинированной терапии L-T₄+T₃.

Какое соотношение левотироксина и трийодтиронина является оптимальным при назначении комбинированной терапии?

В представленных работах по сравнению моно- и комбинированной терапии при гипотиреозе использовались разные схемы перевода на комбинацию и соответственно разное соотношение L-T₄ к T₃. Наиболее часто при переводе на комбинированную терапию дозу L-T₄ уменьшали на 50 мкг, добавляя фиксированную дозу T₃: 10, 12,5, 20 или 25 мкг в день. Это сопровождалось разным соотношением T₄ к T₃ у пациентов, участвующих в одном исследовании (от 20 : 1 до 4 : 1). Учитывая короткий период полувыведения T₃, в некоторых исследованиях препарат был разделен на два приема. В проведенных исследованиях обсуждался вопрос о целесообразности использования формы T₃ с замедленным высвобождением, что будет более физиологично имитировать продукцию гормонов ЩЖ.

Исследование с назначением T₃ замедленного высвобождения было проведено G. Hennemann и соавт. [40]. В этой работе наблюдались 15 пациентов, получавших исходно адекватную заместительную терапию L-T₄ в дозе 125–150 мкг. В течение первых 6 нед пациенты продолжили прием L-T₄, в дальнейшем были переведены на L-T₄ 125 мкг в комбинации с T₃ обычного или замедленного высвобождения в дозе 6 мкг. По результатам закономерно на фоне монотерапии L-T₄ уровень T₃ в крови был значимо ниже по сравнению с обоими вариантами комбинированной терапии L-T₄+T₃ и контрольной группой. Средний уровень T₃ на комбинации L-T₄ с обычным препаратом T₃ не отличался от уровня на фоне T₃ замедленного высвобождения. Однако на фоне комбинации L-T₄ с обычным T₃ отмечалось значимое повышение T₃ через 0–6 ч после приема препаратов, чего не происходило при приеме L-T₄ с трийодтироном замедленного высвобождения. При сравнении фармакокинетики двух вариантов терапии в целом показатели были сходными. Однако на фоне терапии T₃ с замедленным высвобождением уровень C_{max} был ниже, а T_{max} — выше по сравнению с обычным T₃. Таким образом, назначение T₃ с замедленным высвобождением, по мнению авторов, позволяет избежать нефизиологичного подъема уровня T₃ в крови.

Будет ли нормальным уровень T_3 у пациентов, получающих заместительную терапию L- T_4 ?

Можно предположить, что у пациентов с гипотиреозом, получающих адекватную заместительную дозу L- T_4 , уровень T_3 в крови должен быть в пределах референсных значений. Поддержание нормального уровня T_3 в крови может свидетельствовать об эффективном дейодировании тироксина в тканях. Однако, по данным ряда авторов, нормальные показатели ТТГ и T_4 сыворотки сопровождаются более низким уровнем T_3 по сравнению со здоровыми людьми [41, 42]. Соответственно на фоне монотерапии L- T_4 при нормальных уровнях ТТГ и T_3 сыворотки отмечается повышение уровня T_4 [43, 44]. Из этого следует, что соотношение T_4 к T_3 у больных с гипотиреозом, находящихся на монотерапии L- T_4 , нередко значительно выше, чем у здоровых.

Вместе с тем можно ли сделать вывод о том, что для терапии гипотиреоза целесообразно использование комбинации L- T_4 + T_3 или что гипертироксинемия на фоне монотерапии L- T_4 обеспечивает нормальный уровень T_3 в клетках? Ответить на этот вопрос можно только путем непосредственного измерения уровня T_3 в тканях [42]. Такие исследования проводились на крысах. В экспериментальных исследованиях, выполненных Н.Ф. Escobar-Morreale и соавт. [45], показано, что у крыс после тиреоидэктомии достижение нормальных уровней T_4 и T_3 в сыворотке крови и периферических тканях, нормализация содержания ТТГ крови отмечались только при назначении комбинации L- T_4 + T_3 . При этом состояние эутиреоза достигалось назначением значительно меньшей дозы T_4 , чем при монотерапии L- T_4 , которая приводила к нормализации тканевого содержания T_3 только в случае назначения супрафизиологических доз препарата. Возможно, неудовлетворительное самочувствие ряда пациентов с гипотиреозом на фоне достаточной дозы L- T_4 , что определяется поддержанием нормального уровня ТТГ, обусловлено низким уровнем T_3 в периферических тканях. С этой позиции интересны работы, в которых обследовали пациентов после тиреоидэктомии, у которых нет эндогенной продукции тиреоидных гормонов и сывороточный уровень T_3 обеспечивается только за счет дейодирования T_4 .

Согласно результатам недавно опубликованного крупного исследования J. Jonklaas и соавт. [46], в которое вошло 3875 здоровых людей без нарушения функции щитовидной железы и 1811 пациентов после тиреоидэктомии, получающих адекватную заместительную терапию L- T_4 , у пациентов на монотерапии L- T_4 уровень T_3 был значимо ниже по сравнению с группой контроля, хотя и в пределах нормальных

значений. У 15,2 и 7,2% пациентов уровень T_3 был ниже, а T_4 — выше, чем у здоровых, несмотря на поддержание нормального ТТГ. Также авторы сделали вывод, что у этих пациентов дальнейшее повышение дозы тироксина не приведет к нормализации уровня T_3 в крови даже в ситуации подавления ТТГ. Таким образом, у многих пациентов на фоне монотерапии L- T_4 достигается нормальное соотношение уровней св. T_3 /св. T_4 в крови. В то же время в подавляющем большинстве случаев достижение компенсации гипотиреоза приводит к нормализации самочувствия и полному купированию симптомов. Однако у части пациентов соотношение св. T_3 /св. T_4 остается сниженным. И, по мнению авторов, возможно, именно у этих пациентов сохраняются жалобы, неудовлетворенность своим самочувствием, что может отражать недостаточную конверсию L- T_4 на периферии [46].

Интересные результаты были получены в небольшой группе пациентов с первичным гипотиреозом при сравнении периферических эффектов монотерапии L- T_4 и монотерапии T_3 . Пациенты принимали препарат T_3 или L- T_4 три раза в день в дозе, достаточной для достижения целевого ТТГ 0,5–1,5 мЕд/л. Перевод пациентов на монотерапию T_3 привел к значимому уменьшению массы тела и снижению уровней ОХС и ЛНП. В проведенной работе авторы определяли уровни тиреоидных гормонов в сыворотке крови на протяжении суток. Закономерно уровень св. T_4 был ниже нормы на фоне монотерапии T_3 , а уровень T_3 — выше по сравнению с монотерапией L- T_4 . Несмотря на значительные колебания T_3 на протяжении суток, при применении T_3 уровень трийодтиронина оставался в пределах нормальных значений [47].

Стоит отметить, что T_3 , в отличие от T_4 , является преимущественно внутриклеточным гормоном. Уровни T_3 в плазме и в тканях находятся в динамическом равновесии, однако метаболизм T_3 происходит преимущественно внутри клетки. Следовательно, уровень T_3 в крови не отражает активность и его количество в тканях. И даже нормальная концентрация T_3 в плазме крови не означает, что T_3 во всех тканях также в норме.

Полиморфизм генов дейодиназ

В норме основным гормоном, продуцируемым щитовидной железой, является тироксин (T_4), который в тканях путем дейодирования преобразуется в трийодтиронин (T_3), обеспечивающий эффекты тиреоидных гормонов. Синтез и секреция T_4 осуществляются исключительно щитовидной железой, в то время как примерно 80–90% T_3 образуется на периферии дейодиназами 1 и 2 типов (*DIO1* и *DIO2*). Таким образом, источником T_3 может быть как сама

ЩЖ, так и в большей степени периферическое дейодирование T_4 . *DIO1* может активировать или инактивировать T_4 , так как она катализирует как 5'-, так и 5-дейодирование. *DIO1* в основном экспрессирована в щитовидной железе, печени и почках, где она превращает T_4 в T_3 и таким образом значительно увеличивает количество циркулирующего T_3 . *DIO2* экспрессирована преимущественно в центральной нервной системе, костях, коже, гипофизе, бурой жировой ткани. В головном мозге *DIO2* обеспечивает поддержание уровня T_3 за счет локального дейодирования. Дейодиназа 3 типа (*DIO3*) в свою очередь инактивирует T_3 , снижая его концентрацию в тканях, тем самым защищая ткани от избытка тиреоидных гормонов.

Эти процессы могут меняться у пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию L- T_4 , что может быть связано с нарушением функции внутриклеточных дейодиназ, которые не проявляются в норме, но становятся заметными в ситуации, когда функция собственной ЩЖ заменяется приемом постоянной дозы L- T_4 . Полиморфизм генов дейодиназ 1 и 2 типов изучался рядом авторов. Так, высказывается предположение, что полиморфизм Thr92AlaD2 (выявляемый у 15% здоровых людей) определяет некоторое снижение активности *DIO2*, что в свою очередь приводит к снижению внутриклеточного содержания T_3 в ряде тканей. В проведенном крупном исследовании V. Panicker и соавт. [48] продемонстрировали на группе 552 пациентов с гипотиреозом, что носительство C-аллеля по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* ассоциировано с более высоким соотношением св. T_3 /св. T_4 , более высоким уровнем св. T_3 и низким — св. T_4 , что может свидетельствовать о большей активности фермента.

В самом крупном из опубликованных по данной теме исследований — еще одной работе V. Panicker и соавт. [49] изучалась связь полиморфизма генов дейодиназ и психоэмоционального статуса пациентов, получающих заместительную терапию L- T_4 , а также динамика оцениваемых показателей при переводе на L- T_4 + T_3 . Редкий генотип CC полиморфизма rs225014 гена *DIO2* был выявлен у 16% из 552 пациентов. Носительство генотипа CC было ассоциировано с худшими показателями общего благополучия по сравнению с распространенным генотипом TT (CC по сравнению с TT: 14,1 vs 12,8, $p = 0,03$). Кроме того, у носителей генотипа CC было более выраженное улучшение самочувствия при переводе на комбинированную терапию. При этом ассоциации полиморфных вариантов гена с уровнями тиреоидных гормонов не было.

В проведенных ранее исследованиях подобной ассоциации не было выявлено. Однако в самом круп-

ном из проведенных ранее исследований, в котором участвовал 141 пациент, было показано, что у пациентов с генотипом CC по rs225014 показатели общего самочувствия и качества жизни были ниже по сравнению с носителями других генотипов, однако отличия не были значимыми [50].

В одной из последних публикаций, сравнивающих эффективность монотерапии L- T_4 и комбинированной терапии L- T_4 + T_3 , у 59 пациентов с гипотиреозом было продемонстрировано выраженное положительное влияние комбинированной терапии на показатели качества жизни и уровень депрессии [28]. В дальнейшем эти же авторы изучили в группе пациентов с гипотиреозом возможную связь между полиморфизмами 5 генов, включая полиморфизмы генов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014), и психоэмоциональным статусом и качеством жизни. В данное исследование было включено 46 пациентов, у части из которых была отмечена положительная динамика показателей качества жизни и уровня депрессии при переводе с моно- на комбинированную терапию тиреоидными гормонами. Авторы не выявили значимой корреляции ни с одним из полиморфных маркеров. По их мнению, отсутствие корреляции в данной работе может быть обусловлено недостаточной выборкой и, возможно, выраженным плацебо-эффектом.

Дефицит тиреоидных гормонов в той или иной ткани, в частности в головном мозге, может быть обусловлен не только функцией дейодиназ, но и дефектом транспорта гормонов через клеточные мембраны. Одним из таких транспортеров является OATP1C1, который экспрессируется в мелких сосудах головного мозга и имеет высокую специфичность к тироксину. В своем исследовании W. van der Deure и соавт. [51] показали, что данный полиморфизм ассоциирован с усталостью и депрессией, но не связан с нейрокогнитивными дисфункциями.

Таким образом, полиморфизм генов дейодиназ и переносчиков тиреоидных гормонов может играть существенную роль в поддержании уровня T_3 в периферических тканях у пациентов с гипотиреозом, особенно в ситуации отсутствия эндогенной продукции T_3 .

Заключение

История заместительной терапии гипотиреоза насчитывает уже более 120 лет, однако и на сегодняшний день остается ряд нерешенных вопросов в лечении этого распространенного заболевания. Каким является оптимальный уровень ТТГ на фоне заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов? Каковы отдаленные результаты поддержания разных целевых уровней ТТГ? Есть ли необходимость использования дополнительных перифери-

ческих маркеров в оценке адекватности проводимой заместительной терапии? Целесообразно ли назначение комбинированной терапии L-T₄+T₃? Анализируя все вышеперечисленные работы по изучению преимуществ и недостатков использования комбинированной терапии препаратами L-T₄+T₃ по сравнению с монотерапией L-T₄, мы видим, что полученные результаты достаточно противоречивы: в одних работах были продемонстрированы преимущества комбинированной терапии в плане влияния на показатели психоэмоционального статуса пациентов, в других исследованиях каких-либо преимуществ комбинированного варианта L-T₄+T₃ по сравнению с монотерапией L-T₄ отмечено не было. Тем не менее вопрос о целесообразности назначения комбинированной терапии L-T₄+T₃, возможная связь между полиморфизмом генов дейодиназ 1 и 2 типов, биохимических и нейрокогнитивных показателей у пациентов с первичным гипотиреозом сохраняет свою актуальность. Новые данные о полиморфизме генов дейодиназ и транспортеров тиреоидных гормонов могут объяснить различный ответ пациентов на лечение. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований, чтобы выявить потенциальный положительный эффект комбинированной терапии L-T₄+T₃ по сравнению с монотерапией L-T₄ с целью устранения сохраняющихся симптомов гипотиреоза и биохимических нарушений у пациентов с первичным гипотиреозом.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Аналитическая работа проведена при финансовой поддержке ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

- Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, et al. 2012 ETA guidelines: The use of l-t₄ + l-t₃ in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):55-71. doi: 10.1159/000339444
- Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev*. 2014;35(3):433-512. doi: 10.1210/er.2013-1083
- Oppenheimer JH, Braverman LE, Toft A, et al. A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment: When and what? *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(10):2873-2883. doi: 10.1210/jcem.80.10.7559868
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988-1028. doi: 10.4158/ep12280.gl
- Vaidya B, Chakera, Pearce. Treatment for primary hypothyroidism: Current approaches and future possibilities. *Drug Des Devel Ther*. 2011;1. doi: 10.2147/dddt.s12894
- Santini F, Pinchera A, Marsili A, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):124-127. doi: 10.1210/jc.2004-1306
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526. doi: 10.1001/archinte.160.4.526
- Fade JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (tsh) concentrations in the elderly in the united kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34(1):77-84. doi: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb01739.x
- Leese GP, Jung RT, Scott A, Waugh N, Browning MC. Long term follow-up of treated hyperthyroid and hypothyroid patients. *Health Bull (Edinb)*. 1993;51(3):177-183
- Liewendahl K, Helenius T, Lamberg BA, et al. Free thyroxine, free triiodothyronine, and thyrotropin concentrations in hypothyroid and thyroid carcinoma patients receiving thyroxine therapy. *Eur J Endocrinol*. 1987;116(3):418-424. doi: 10.1530/acta.0.1160418
- Diez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: An analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(5):M315-M320. doi: 10.1093/gerona/57.5.M315
- Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):186-193. doi: 10.1210/jc.2009-1625
- Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, et al. Partial substitution of thyroxine (t₄) with tri-iodothyronine in patients on t₄replacement therapy: Results of a large community-based randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):805-812. doi: 10.1210/jc.2004-1672
- Seshadri MS, Samuel BU, Kanagasabapathy AS, et al. Clinical scoring system for hypothyroidism. *J Gen Intern Med*. 1989;4(6):490-492. doi: 10.1007/bf02599546
- Walsh JP, Shiels L, Lim EM, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4543-4550. doi: 10.1210/jc.2003-030249
- Razvi S, Ingole LE, Mcmillan CV, et al. Health status in patients with sub-clinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(5):713-717. doi: 10.1530/eje.1.01907
- Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med*. 2010;123(2):183.e181-183.e189. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.030
- Panicker V, Evans J, Bjørø T, et al. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on t₄: Findings from the hunt study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):574-580. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03521.x
- Saravanan P, Chau WF, Roberts N, et al. Psychological well-being in patients on ‘adequate’ doses of l-thyroxine: Results of a large,

- controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(5):577-585. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x
20. Wekking EM. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):747-753. doi: 10.1530/eje.1.02025
 21. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, et al. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in l-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid*. 2007;17(3):249-258. doi: 10.1089/thy.2006.0252
 22. Ladenson PW. Psychological wellbeing in patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;57(5):575-576. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01682.x
 23. Моргунова Т.Б., Мануйлова Ю.А., Мадиярова М.Ш., и др. Качество жизни пациентов с гипотиреозом. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2010. — Т. 6. — №2 — С. 62–67. [Morgunova TB, Manuilova YA, Madyarova MS, et al. Quality of life in patients with hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010;6(2):62–67] doi: 10.14341/ket20106262-67
 24. Walsh JP, Ward LC, Burke V, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: Results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2624-2630. doi: 10.1210/jc.2006-0099
 25. Smith RN, Taylor SA, Massey JC. Controlled clinical trial of combined triiodothyronine and thyroxine in the treatment of hypothyroidism. *BMJ*. 1970;4(5728):145-148. doi: 10.1136/bmj.4.5728.145
 26. Bunevičius R, Kažanavičius G, Žalinkevičius R, et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1999;340(6):424-429. doi: 10.1056/nejm199902113400603
 27. Bunevicius R, Jakubonien N, Jurkevicius R, et al. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Endocrine*. 2002;18(2):129-134. doi: 10.1385/endo:18:2:129
 28. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, et al. Effect of combination therapy with thyroxine (t4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus t4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):895-902. doi: 10.1530/eje-09-0542
 29. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2666-2674. doi: 10.1210/jc.2004-2111
 30. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, et al. Does a combination regimen of thyroxine (t4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than t4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4551-4555. doi: 10.1210/jc.2003-030139
 31. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea M-L, et al. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):924-929. doi: 10.1210/jcem.84.3.5553
 32. Meier C. Serum thyroid stimulating hormone in assessment of severity of tissue hypothyroidism in patients with overt primary thyroid failure: Cross sectional survey. *BMJ*. 2003;326(7384):311-312. doi: 10.1136/bmj.326.7384.311
 33. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2438-2444. doi: 10.1210/jc.2003-030398
 34. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48(5):887-889. doi: 10.1210/jcem-48-5-887
 35. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, et al. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism. *JAMA*. 2003;290(22):2952. doi: 10.1001/jama.290.22.2952
 36. Escobar-Morreale HCF. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: A randomized trial comparing l-thyroxine plus liothyronine with l-thyroxine alone. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):412. doi: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00007
 37. Siegmund W, Spieker K, Weike AI, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(6):750-757. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02050.x
 38. Regalbuto C, Maiorana R, Alagona C, et al. Effects of either lt4 monotherapy or lt4/lt3 combined therapy in patients totally thyroidectomized for thyroid cancer. *Thyroid*. 2007;17(4):323-331. doi: 10.1089/thy.2006.0084
 39. Schmidt U, Nygaard B, Jensen EW, et al. Peripheral markers of thyroid function: The effect of t4 monotherapy vs t4/t3 combination therapy in hypothyroid subjects in a randomized crossover study. *Endocr Connect*. 2013;2(1):55-60. doi: 10.1530/ec-12-0064
 40. Hennemann G, Docter R, Visser TJ, et al. Thyroxine plus low-dose, slow-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism: Proof of principle. *Thyroid*. 2004;14(4):271-275. doi: 10.1089/105072504323030924
 41. Alevizaki M, Mantzou E, Cimponeriu AT. Evidence for tissue hypothyroidism in treated hypothyroid patients with "euthyroid" TSH levels. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(7):83.
 42. Woeber KA. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2014;25(2):106-109. doi: 10.1007/bf03343972
 43. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):245-264. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70186-9
 44. Salmon D. 'Chemical hyperthyroidism'. *Arch Intern Med*. 1982;142(3):571. doi: 10.1001/archinte.1982.00340160151027
 45. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar Del Rey F, et al. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest*. 1995;96(6):2828-2838. doi: 10.1172/jci118353
 46. Jonklaas J. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA*. 2008;299(7):769. doi: 10.1001/jama.299.7.769
 47. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin*

- Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3466-3474.
doi: 10.1210/jc.2011-1329
48. Panicker V, Cluett C, Shields B, et al. A common variation in deiodinase 1 genediolis associated with the relative levels of free thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8):3075-3081. doi: 10.1210/jc.2008-0397
49. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al. Common variation in the *deiod2* gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1623-1629. doi: 10.1210/jc.2008-1301
50. Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, et al. Polymorphisms in type 2 deiodinase are not associated with well-being, neurocognitive functioning, and preference for combined thyroxine/3,5,3'-triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11): 6296-6299. doi: 10.1210/jc.2005-0451
51. Van Der Deure WM, Appelhof BC, Peeters RP, et al. Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter *oat-p1c1* are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(5):804-811. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03267.x

Мадиярова Меруерт Шайзиндиновна — аспирант кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Россия. **Моргунова Татьяна Борисовна** — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Россия. **Фадеев Валентин Викторович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович — walfad@mail.ru

Оригинальные работы

Влияние избыточного потребления йода на функциональное состояние щитовидной железы и спектр ее патологии у жителей г. Туринска Свердловской области

Кияев А.В.¹, Платонова Н.М.², Абдулхабирова Ф.М.², Трошина Е.А.², Герасимов Г.А.³

¹ ГБОУ ВПО “Уральский государственный медицинский университет”, Екатеринбург

² ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва

³ Глобальная сеть по йоду, Москва

Актуальность. В результате эпидемиологических исследований, проведенных в 2007 г., в г. Туринске Свердловской области была установлена избыточная концентрация йода в моче (медиана — 1234 мкг/л) и высокая частота различной тиреоидной патологии у детей. Источником избыточного потребления йода предположительно являлась питьевая вода.

Цель. Изучить последствия хронического избыточного потребления йода у населения Туринска.

Материал и методы. Исследование проведено в двух городах Свердловской области: Туринске и Первоуральске. В обследование было включено две группы детей: 97 в Первоуральске и 100 в Туринске, которые не различались между собой по возрасту, полу и площади поверхности тела, а также две группы взрослых по 100 человек в каждом городе, которые также были сопоставимы между собой по возрасту и полу. Всем испытуемым проводилось УЗИ щитовидной железы, у всех взрослых проводился забор венозной крови для определения тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе, а у всех детей проводили забор капиллярной крови на фильтровальную бумагу для определения ТТГ и собирали разовую порцию мочи для определения концентрации йода. Концентрация йода также была исследована в 10 случайно отобранных образцах водопроводной воды, собранных в домохозяйствах Туринска.

Результаты. Концентрация йода в водопроводной воде Туринска (629 мкг/л) в 5 раз превосходила предельно допустимую концентрацию. Медианная концентрация йода в моче в Туринске (719 мкг/л) была примерно в 6 раз выше, чем в Первоуральске — 120,8 мкг/л. У детей из Туринска были установлены достоверно более высокие средние значения уровня ТТГ и частота диффузного зоба, чем у детей из Первоуральска. У взрослых добровольцев из Туринска по сравнению с испытуемыми из Первоуральска были установлены достоверно более высокие значения среднего уровня ТТГ, а также частоты субклинического гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита.

Выводы. Подтвержден негативный эффект хронического избыточного потребления йода на функциональное состояние щитовидной железы и частоту тиреоидной патологии как у детей, так и у взрослых.

Ключевые слова: избыток йода, субклинический гипотиреоз, АИТ, диффузный зоб, ТТГ, содержание йода в моче, Туринск.

Influence of excessive iodine intake on the thyroid function and spectrum of thyroid abnormalities in population of Turinsk, Sverdlovsk Region, of Russia

Kiyaev A.V.¹, Platonova N.M.², Abdulhabirova F.M.², Troshina E.A.², Gerasimov G.A.³

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

³ Iodine Global Network, Moscow, Russian Federation

Background. Previous surveys showed chronic iodine excess - median urinary iodine concentration (UIC) over 500 mcg/l — supposedly due to water contamination in population of Turinsk, a town in Sverdlovsk Region of Russia.

Aim. Conduct an assessment of the effects of chronic iodine excess on thyroid function and spectrum of thyroid abnormalities in schoolchildren and adults.

Materials and methods. Assessment was conducted in 100 schoolchildren and 100 adults residing in Turinsk and 97 schoolchildren and 100 adults in the control site (city of Pervouralsk) with optimal UIC. Assessment included thyroid ultrasonography, urinary iodine and dry spot TSH in schoolchildren and TSH and TPO-ab in adults. Iodine was also measured in random water samples from 10 households in Turinsk.

Results. Median UIC in schoolchildren in Turinsk (719 mcg/l) was significantly higher (129 mcg/l) than in Pervouralsk resulting in higher prevalence of thyroid enlargement and TSH level. In adults TSH level as well as prevalence of subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis were higher in residents of Turinsk compared to control group from Pervouralsk.

Conclusions. Iodine excess alters thyroid function in schoolchildren and adults increasing prevalence of thyroid enlargement in children and autoimmune thyroiditis in adults.

Key words: excessive iodine intake, subclinical hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, diffuse goiter, TSH, urinary iodine, Turinsk.

Введение

В 1991–2008 гг. в России были проведены широкомасштабные эпидемиологические исследования по оценке обеспеченности питания йодом и распространенности эндемического зоба, при этом практически во всех регионах страны был установлен различной степени выраженности йодный дефицит [1, 2, 3, 4]. Свердловская область достаточно долго оставалась “белым пятном” на карте йододефицитных территорий России. Однако в 2004–2007 гг. в области впервые было проведено обследование более 2000 детей в 23 районах и в 22 из них была установлена недостаточность йода в питании. Медианная концентрация йода в моче (МЙ) составляла 53 мкг/л, распространенность зоба по данным ультразвукового исследования (УЗИ) – 22,8%, а количество семей, употребляющих йодированную соль, – 39,3% [5].

Исключение составил город Туринск с населением около 16 тыс. человек, расположенный на северо-востоке области в 250 км от Екатеринбурга, в котором неожиданно для исследователей были выявлены высокие концентрации йода в моче (МЙ – 312 мкг/л), что и послужило основанием для повторного, более детального обследования, проведенного в 2007 г. При анализе 100 разовых образцов мочи, собранных у детей в возрасте 7–8 лет из двух районов города, было подтверждено наличие высокой концентрации йода практически во всех пробах мочи (МЙ – 1234 мкг/л), при этом в 16 образцах концентрация йода превысила 2500 мкг/л. Кроме того, среди детей и подростков была установлена более высокая частота различной патологии щитовидной железы (ЩЖ) по сравнению с другими районами области [5]. Исследование качества питьевой воды, проведенное центром Роспотребнадзора, подтвердило высокую концентрацию йода (от 0,11 до 0,71 мг/л) в водопроводной воде, что, вероятно, было связано с ее природной контаминацией.

По литературным данным, избыточное потребление йода не является столь уж редким феноменом: на конец 2014 г. в мире насчитывалось 11 стран с избыточным йодным потреблением и МЙ более 300 мкг/л [6]. В большинстве стран избыточное потребление йода было связано с неадекватными стандартами или низким качеством йодирования соли либо с высокой долей богатых йодом морепродуктов (особенно морских водорослей) в питании населения [7]. В некоторых местностях избыточное потребление йода объяснялось его высокой концентрацией в питьевой воде. В зарубежной литературе последствия хронического избыточного потребления йода наиболее детально изучены у населения провинции Хэбэй на востоке Китая (МЙ в диапазоне от 400 до 900 мкг/л) [8–11] и на юго-западе Алжира в провин-

ции Тиндуф, где на территории четырех лагерей для беженцев из бывшей Республики Западная Сахара проживало около 165 тыс. человек (МЙ более 500 мкг/л) [12]. Как правило, высокая концентрация йода в питьевой воде обнаруживается в тех местностях, где нефте- и газоносные слои располагаются близко к водоносным слоям, используемым для водоснабжения.

Следует отметить, что до настоящего времени в отечественной литературе нами не было найдено публикаций о влиянии хронического избыточного потребления йода, содержащегося в питьевой воде, на функциональное состояние ЩЖ и распространенность тиреоидной патологии.

Цель

В этой связи целью настоящего исследования было изучение последствий хронического избыточного потребления йода у населения г. Туринска Свердловской области и сопоставление полученных данных с результатами аналогичных исследований в Китае, а также в других странах мира с избытком потребления йода [13, 14].

Материал и методы

Представленные в статье данные являются частью исследования, проведенного в 2012 г. в рамках совместного проекта Министерства здравоохранения Свердловской области, ГБОУ ВПО “Уральский государственный медицинский университет”, ФГБУ “Эндокринологический научный центр” и Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями (ICCIDD, новое название – Iodine Global Network – IGN). Это исследование было проведено в двух городах Свердловской области: Туринске и Первоуральске, в котором ранее (в 2006 г.) был выявлен легкий йодный дефицит (МЙ составляла в то время 80 мкг/л).

В обследование было включено две группы детей: 97 в Первоуральске и 100 в Туринске, которые не различались между собой по возрасту ($9,5 \pm 0,8$ и $9,4 \pm 0,8$ года, $p > 0,5$), полу (43 м/54 ж vs 49 м/51 ж, $p > 0,5$) и площади поверхности тела (ППТ: $1,1 \pm 0,2$ м² vs $1,1 \pm 0,1$ м², $p > 0,5$) соответственно (табл. 1). Две группы взрослых испытуемых (по 100 человек в каждом городе) также были сопоставимы между собой по возрасту и полу (табл. 2).

Все участники исследования дали письменное информированное согласие на обследование, подтверждающее отсутствие у испытуемого каких-либо ранее известных заболеваний ЩЖ или предшествующих осмотров эндокринолога. У детей информированное согласие подписывали родители или другие законные представители.

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа у детей

Показатели	Первоуральск (n = 97)	Туринск (n = 100)	Критерий сравнения	p
Медиана йодурии, мкг/л	120,8	719		
Возраст, годы	9,5 ± 0,8 (8–12)	9,4 ± 0,8 (8–11)	z = –0,444	0,738
Пол, м/ж	43/54	49/51	χ² = 0,43	0,511
ППТ, м²	1,1 ± 0,2 (0,8–1,6)	1,1 ± 0,1 (0,8–1,7)	z = –0,365	0,654
ТТГ, мМЕ/л	0,8 [0,7; 1,0]; (0,3–2,2)	1,0 [0,8; 1,4]; (0,3–9,2)	z = 3,35	0,001
Субклинический гипотиреоз	–	1%		
Объем ЩЖ, мл	3,3 [2,5; 4,0]; (0,8–7,5)	3,5 [2,8; 4,8]; (1,0–10,5)	z = 0,858	0,39
Частота зоба (ВОЗ, 2003)	14,4%	32%	χ² = 8,49	0,0036
Очаговые изменения структуры	2%	5%	χ² = 1,27	0,265
УЗ-признаки АИТ	1%	4%	χ² = 1,75	0,185

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа у взрослых добровольцев

Показатели	Первоуральск (n = 100)	Туринск (n = 100)	Критерий сравнения	p
Пол, м/ж	23/77	18/82	χ² = 0,77	0,381
Возраст, годы	49,4 [43,9; 52,8]; (39,5–56,3)	48,1 [43,8; 52,5]; (38,5–56,1)	z = –0,744	0,438
ТТГ, мМЕ/л	1,794 [1,234; 2,985]; (0,41–12,489)	3,222 [2,168; 4,366]; (0,038–200)	z = 5,049	0
Субклинический гипотиреоз	6%	22%	χ² = 10,63	0,001
Явный гипотиреоз	1%	1%	–	–
Субклинический гипертиреоз	–	1%	–	–
АТ-ТПО, мМЕ/л	3,7 [2,45; 9,8]; (1,3–1000)	5,05 [1,9; 10,45]; (1–1000)	z = –0,56	0,572
АТ-ТПО >12,0 мМЕ/л	16%	14%	χ² = 0,16	0,692
АИТ	3%	12%	χ² = 5,84	0,016
Объем ЩЖ, мл	10,4 [8,3; 12,7]; (2,2–32,2)	10,8 [8,1; 13,9]; (4,0–35,1)	z = 0,37	0,704
Диффузный зоб	–	–	–	–
Одноузловой эутиреоидный зоб	2%	6%	χ² = 2,04	0,148
Многоузловой эутиреоидный зоб	8%	5%	χ² = 1,89	0,345
Одиночный узел	10%	15%	χ² = 1,14	0,285
Множественные узлы	3%	5%	χ² = 1,99	0,208

Всем испытуемым проводилось УЗИ ЩЖ линейным датчиком 10 МГц (SonoAce-R3, Samsung-Medison, Korea) с определением объема ЩЖ и ее структурных изменений. Исследование у детей проводили д.м.н. Платонова Н.М., к.м.н. Абдулхаби-рова Ф.М., а у взрослых – д.м.н. Кияев А.В. Объем ЩЖ рассчитывался по стандартной формуле Брунна (коэффициент коррекции эллипсоидности – 0,479). Полученные результаты объема ЩЖ у детей сопоставлялись по нормативам, рассчитанным относительно ППТ в зависимости от пола (ВОЗ, 2004) [15]. Увеличение ЩЖ регистрировалось при превышении верхнего предела (97-й перцентиль) нормальных значений для возраста и ППТ.

У всех взрослых испытуемых проводился забор венозной крови для определения показателей тиреотропного гормона (ТТГ) (AxSYM®, Abbott Diagnostic Division, USA; РИ: 0,4–4,5 мМЕ/л) и антител к тирео-

пероксидазе (АТ-ТПО) (AxSYM®, Abbott Diagnostic Division, USA; РИ: 0–12 мМЕ/л) в клинической лаборатории ГБУЗ СО “ОДКБ №1”, г. Екатеринбург (зав. лабораторией – Герасимова Л.Ю.). У всех детей проводили забор капиллярной крови из пальцев рук на фильтровальную бумагу для последующего определения ТТГ (DELFA NeoTSH, PerkinElmer Life Sciences, Finland; РИ: 0,1–3,7 мМЕ/л) в лаборатории Университетской клиники (Цюрих, Швейцария).

В случае выявления у взрослых уровня ТТГ, превышающего верхний предел референсных значений, проводилось определение свободного Т4 (AxSYM®, Abbott Diagnostic Division, USA; РИ: 9,14–23,8 пмоль/л). Узловым образованием при проведении УЗИ считалось любое очаговое (фокальное) образование ЩЖ, равное или превышающее в диаметре 5 мм. Диагностические критерии тиреоидной патологии представлены в табл. 3.

Таблица 3. Диагностические критерии тиреоидной патологии

Патология	Диагностические критерии
Явный гипотиреоз	ТТГ >4,5 мМЕ/л, св.Т ₄ <9,14 пмоль/л
Субклинический гипотиреоз	ТТГ >4,5 мМЕ/л, св.Т ₄ — норма
Субклинический гипертиреоз	ТТГ <0,4 мМЕ/л, св.Т ₄ — норма
Аутоиммунный тиреоидит	АТ-ТПО >36 мМЕ/л + гипотиреоз или субклинический гипертиреоз
Антителоносительство	АТ-ТПО >12 мМЕ/л, за исключением АИТ
Диффузный зоб	Объем ЩЖ >18 мл (ж); >25 мл (м), без узлов и АИТ
Одноузловой зоб	Один узел >10 мм в диаметре
Многочисловой зоб	Два и более узлов, один из которых >10 мм в диаметре
Одиночный узел	Узел от 5 до 10 мм в диаметре
Множественные узлы	Два и более узлов от 5 до 10 мм в диаметре

Дополнительно только у детей собирали разовую порцию мочи для определения концентрации йода. Количественный анализ йода в моче церий-арсеновым методом был выполнен в биохимической лаборатории ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (зав. лабораторией — Ильин А.В.).

Концентрация йода также была исследована в 10 случайно отобранных образцах водопроводной воды, собранных в домохозяйствах Туринска. Исследование йода в воде церий-арсеновым методом было выполнено в лаборатории Института технологий (Цюрих, Швейцария).

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Для описания количественных признаков в исследуемых группах вычисляли медиану, квартили и крайние значения (Me [25; 75]; (Min—Max)), а также среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для сравнения двух независимых групп по выраженности количественных признаков применяли критерий Манна—Уитни (z). Для статистического анализа различия двух групп по распределению качественных признаков использовали точный критерий Фишера (таблицы 2×2) и критерий хи-квадрат (χ^2). В процессе анализа вывод о статистической значимости принимался при $p < 0,05$.

Результаты

Содержание йода в питьевой воде в Туринске

Полученные результаты указывают, что очевидным источником избыточного потребления йода в Туринске является водопроводная вода. Только в одном из 10 случайно отобранных образцов воды, взятом в домохозяйстве с индивидуальным источником водоснабжения (скважина), содержание йода было условно нормальным (5,27 мкг/л), т.е. многократно ниже предельно допустимой концентрации (ПДК), составляющей 125 мкг/л¹. В остальных 9 об-

разцах, взятых в домохозяйствах с централизованным городским водопроводом, концентрация йода (от 473,36 до 688,61 мкг/л; МЙ — 629,5 мкг/л) в 4–5 раз превышала ПДК и была примерно в 100 раз выше, чем в воде из частной скважины. Причиной загрязнения водопроводной воды йодом, по всей видимости, является горячий подземный источник минеральной воды, впадающий в реку Туру примерно в 5 км вверх по течению от городского водозабора.

Содержание йода в моче, показатели функции щитовидной железы и частоты диффузного зоба у детей в городах Туринске и Первоуральске

Медианная концентрация йода в утренней порции мочи у детей в Туринске (719 мкг/л) была примерно в 6 раз выше, чем в Первоуральске — 120,8 мкг/л. Во всех образцах мочи, собранных в Туринске, концентрация йода в моче превышала 100 мкг/л, в 36% образцов концентрация йода превышала 1000 мкг/л, а в 6% оказалась выше 2000 мкг/л.

При сравнительном анализе у детей из Туринска были установлены более высокие средние значения уровня ТТГ, чем у детей из Первоуральска (1,0 [0,8; 1,4] мМЕ/л vs 0,8 [0,7; 1,0] мМЕ/л; $z = 3,35$; $p = 0,001$) (табл. 1, рис. 1). В Туринске был также зафиксирован единственный случай субклинического гипотиреоза у ребенка с уровнем ТТГ 9,2 мМЕ/л.

Частота диффузного увеличения ЩЖ по данным УЗИ у детей в Туринске составила 32% и была достоверно выше, чем в контрольной группе детей с нормальным йодным потреблением — 14,4% ($p < 0,005$).

Показатели функции щитовидной железы и спектр тиреоидной патологии у взрослого населения

У взрослых добровольцев из Туринска по сравнению с испытуемыми из Первоуральска было установлено достоверное повышение среднего уровня ТТГ (3,22 [2,16; 4,36] мМЕ/л vs 1,79 [1,23; 2,98] мМЕ/л; $z = 5,04$; $p = 0$; табл. 2, рис. 2), а также частоты суб-

¹ Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. СанПиН 2.1.4.1074-01.

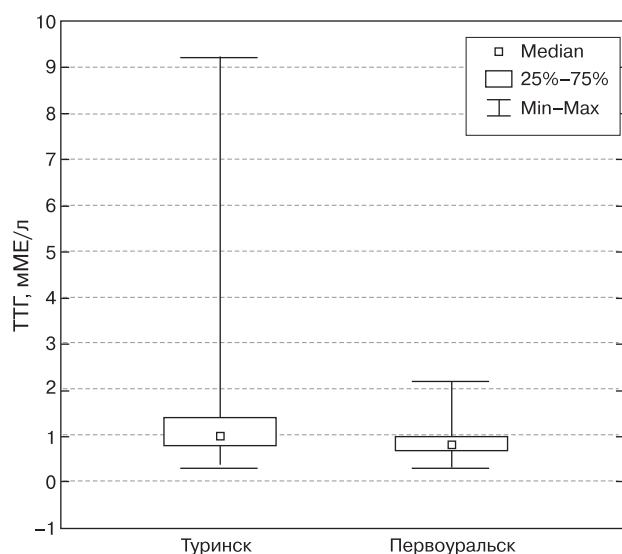


Рис. 1. Сравнительный анализ уровня ТТГ между группами детей из городов Туринск и Первоуральск.

клинического гипотиреоза (22% vs 6%; $p = 0,001$) и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) (12% vs 3%; $p = 0,016$). Кроме этого, было выявлено по одному случаю явного гипотиреоза в обеих группах и один случай субклинического тиреотоксикоза в Туринске. Группы взрослых испытуемых из обоих городов существенно не различались между собой по объему ЩЖ, уровню и частоте носительства АТ-ТПО и распространенности узловых образований.

Обсуждение результатов

Хроническое избыточное потребление йода оказывает негативное влияние на функцию ЩЖ у детей и взрослых. Хотя здоровая ЩЖ может адаптироваться к значительным вариациям поступления йода с пищей и водой и регулировать синтез и секрецию гормонов, у лиц со скрытыми тиреоидными расстройствами избыток йода может стать пусковым фактором для развития ее заболеваний. У детей избыточное поступление йода приводит к развитию зоба и нарушению функции ЩЖ, в частности к гипотиреозу. Еще 50 лет тому назад было показано, что у детей из прибрежных районов Японии, где хроническое высокое потребление йода (более 20 мг в день) было обусловлено использованием в питании богатых йодом водорослей, частота видимого зоба составляла 3–9% без признаков клинического гипо- или гипертиреоза [16]. В двух исследованиях, сопоставимых с настоящим по возрасту детей, медианной концентрации йода в моче и нормативам тиреоидного объема, выполненных в Китае (МЙ – 511 мкг/л) и Алжире (МЙ – 565 мкг/л), частота диффузного зоба была также значительно увеличена: 24,6 и 56,2% соответственно [11, 12].

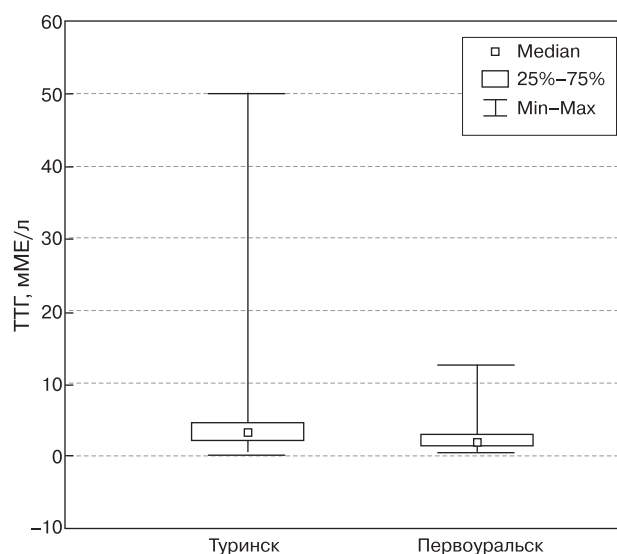


Рис. 2. Сравнительный анализ уровня ТТГ между группами взрослых добровольцев из городов Туринск и Первоуральск.

В доступной литературе нам удалось найти лишь одно крупное эпидемиологическое исследование, в котором оценивалось влияние различного уровня йодного потребления на функцию ЩЖ у 2512 детей в возрасте 6–12 лет из 12 стран мира с различной медианной концентрацией йода в моче (от 16 до 338 мкг/л) [17]. В этом исследовании наиболее высокие значения ТТГ, определенные в той же самой лаборатории, что и в настоящем исследовании, были выявлены в группе детей с МЙ более 300 мкг/л, что соответствует полученным нами результатам. Кроме того, этой же группой авторов была установлена сильная положительная корреляционная связь между концентрацией йода в моче и уровнем ТТГ (чем выше концентрация йода в моче, тем выше уровень ТТГ), что свидетельствует о более выраженном негативном влиянии избыточного йодного потребления (по сравнению с нормальным или недостаточным) на тиреоидную функцию.

В упомянутом выше исследовании [17] также была обнаружена значительно большая частота повышенной концентрации тиреоглобулина в крови у детей с МЙ более 300 мкг/л, но отсутствие существенных различий в частоте гипо- и гипертиреоза. При исследовании детей в Китае, имеющих избыточное потребление йода в связи с высокой его концентрацией в питьевой воде, частота зоба составляла 8% в местностях с концентрацией йода более 150 мкг/л в питьевой воде и МЙ более 300 мкг/л [18]. По данным большого международного исследования детей в возрасте от 6 до 12 лет [14], длительное потребление более 500 мкг йода с пищей или водой также приводило к достоверному увеличению объема ЩЖ по данным УЗИ.

В 5-летнем проспективном исследовании по оценке влияния йодного потребления на распространенность заболеваний ЩЖ в трех провинциях Китая, различных по йодному обеспечению (МЙ — 88; 214 и 634 мкг/л), также была установлена достоверно более высокая частота субклинического гипотиреоза и АИТ в когорте с избыточным потреблением йода по сравнению с когортой с недостатком йода в питании. При этом частота гипертиреоза и узлового зоба существенно не различалась в зависимости от уровня потребления йода [17, 19].

Сходные результаты были получены еще в одном исследовании, проведенном в трех различных по йодному обеспечению областях Китая (МЙ — 750,2; 228,7 и 62,0 мкг/л). Это исследование было сходно с настоящей работой как по дизайну, так и по критериям диагностики тиреоидной патологии. Было показано, что частота субклинического гипотиреоза в группах с избытком и дефицитом йода составляла соответственно 20,1 и 2,3%; АИТ — 8,1 и 2,6%; тиреоидных узлов — 15,5 и 22,2%. Кроме того, средний уровень ТТГ был достоверно выше в группе с избыточным йодным потреблением и положительно коррелировал с концентрацией йода в моче [21]. Указанные клинические результаты были подтверждены и в ряде экспериментальных работ [23, 24]. В частности, было установлено, что длительное избыточное йодное потребление ингибирует активность дейодиназы 2-го типа, экспрессирующейся в гипофизе, тем самым инициируя повышение уровня ТТГ, что может являться одним из возможных механизмов развития йодиндуцированного гипотиреоза, в том числе и субклинического [23]. Также был продемонстрирован возможный запуск аутоиммунных процессов в ЩЖ на фоне хронической избыточной йодной инсталляции [24].

Вместе с тем ни в одном из исследований [17, 19–22] не было выявлено повышения частоты гипертиреоза в областях с хроническим избыточным йодным потреблением, тогда как в регионах, где потребление йода относительно быстро возрастало после периода йодного дефицита, часто регистрировались случаи йодиндуцированного гипертиреоза [6].

Все эти данные указывают на то, что умеренная гиперстимуляция ЩЖ (на которую указывает повышенная концентрация тиреоглобулина в крови) возникает у детей при потреблении более 300 мкг йода в сутки, а увеличение ЩЖ происходит при возрастании потребления йода до 400–500 мкг в день.

Таким образом, настоящее исследование подтвердило негативный эффект хронического избыточного потребления йода на функциональное состояние ЩЖ и частоту тиреоидной патологии как у детей, так и у взрослых. Причиной избыточного потребления

йода являлось многократное превышение ПДК по йоду в водопроводной воде в Туринске. Учитывая то, что альтернативные источники водоснабжения (индивидуальные скважины) имеет лишь малая часть населения этого города, необходимо принять меры по недопущению попадания богатых йодом минеральных вод из источника в реку Туру и тем самым устранить источник контаминации. Эти меры выйдут за рамки чисто медицинских мероприятий и требуют решения на уровне руководства области.

Выводы

Установлено хроническое избыточное потребление йода с контаминированной водопроводной водой (четырёхкратное превышение ПДК по йоду) у жителей г. Туринска Свердловской области.

У детей в Туринске хронический избыток йода в питании приводил к достоверному повышению уровня ТТГ в крови и двукратному увеличению частоты зоба по сравнению со сверстниками в Первоуральске, имеющими адекватный уровень потребления йода.

У взрослых жителей Туринска на фоне хронического избыточного потребления йода частота субклинического гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита была примерно в 4 раза выше, чем у жителей Первоуральска.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование выполнено по поручению и при поддержке министра здравоохранения Свердловской области А.Р. Белявского; при организационной поддержке главного врача ГБУЗ СО “ОДКБ №1” г. Екатеринбурга С.Н. Боярского, а также при финансовой поддержке компании “Такеда-Никомед” в рамках международного проекта “Тиромобиль”.

Благодарности

Авторы признательны профессору М. Циммерману (Отдел питания, Швейцарский институт технологии, Цюрих) за помощь при лабораторном определении йода в питьевой воде и уровня ТТГ в “сухом пятне” у детей из Туринска и Первоуральска.

Список литературы

1. Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания. Эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1999. [Sviridenko NY. Iodine deficiency diseases. *Epidemiology, diagnosis, prophylactics and treatment*. [The thesis abstract] Moscow; 1996. (In Russ).]
2. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Йоддефицитные заболевания в России. — М.: Адамант; 2002. [Gerasimov GA, Fadeyev VV,

- Sviridenko NY, Mel'nichenko GA, Dedov II. Iodine deficiency diseases in Russia. Moscow: Adamant; 2002. (In Russ.)]
3. Платонова Н.М. Йододефицитные заболевания профилактика, диагностика, лечение и мониторинг: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2010. [Platonova NM. *Iodine deficiency diseases (prophylactics, diagnosis, treatment and monitoring)* [the dissertation abstract]. Moscow; 2010. (In Russ.)]
 4. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: Конти принт; 2012. [Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Yododefitsimye zabolevaniya v Rossiyskoy Federatsii: vremya prinyatiya resheniy*. Moscow: Konti print, 2012. (In Russ.)]
 5. Кияев А.В. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе (эпидемиология, дифференциальная диагностика, терапевтическая тактика): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008. — 46 с. [Kiyayev AV. *Zabolevaniya shchitovidnoy zhelezy u detey i podrostkov v yododefitsimom regione (epidemiologiya, differentsial'naya diagnostika, terapevticheskaya taktika)*. [the dissertation abstract] Moscow; 2008. (In Russ.)]
 6. Zimmermann M, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet Diabetes & Endocrinol*. 2015;3(4):286-295. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.
 7. Zimmermann MB. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013. *Endocr Pract*. 2013;19(5):839-846. doi: 10.4158/EP13180.RA.
 8. Zhao J, Chen Z, Maberly G. Iodine-rich drinking water of natural origin in China. *Lancet*. 1998;352(9145):2024. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61375-X.
 9. Shen H, Liu S, Sun D, et al. Geographical distribution of drinking-water with high iodine level and association between high iodine level in drinking-water and goitre: a Chinese national investigation. *Br J Nutr*. 2011;106(2):243-247. doi: 10.1017/S0007114511000055.
 10. Lv S, Zhao J, Xu D, et al. An epidemiological survey of children's iodine nutrition and goitre status in regions with mildly excessive iodine in drinking water in Hebei Province, China. *Public Health Nutr*. 2012;15(7):1168-1173. doi: 10.1017/S1368980012000146.
 11. Lv S, Xu D, Wang Y, et al. Goitre prevalence and epidemiological features in children living in areas with mildly excessive iodine in drinking-water. *Br J Nutr*. 2014;111:86-92. doi: 10.1017/S0007114513001906.
 12. Henjum S, Barikmo I, Gjerlaug AK, et al. Endemic goitre and excessive iodine in urine and drinking water among Saharawi refugee children. *Public Health Nutr*. 2010;13(9):1472-1477. doi: 10.1017/S1368980010000650.
 13. Zimmermann MB, Aeberli I, Andersson M, et al. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299 µg/L: a UNICEF/ICCIDD study group report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1271-80. doi: 10.1210/jc.2012-3952.
 14. Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, et al. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(4):840-844.
 15. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient school-children: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):231-237.
 16. Suzuki H, Higuchi T, Sawa K, et al. "Endemic coast goiter" in Hokkaido, Japan. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1965; 50(2):161-176.
 17. Yu X, Fan C, Shan Z, et al. A five-year follow-up study of goiter and thyroid nodules in three regions with different iodine intakes in China. *J Endocrinol Invest*. 2014;31(3):243-250. doi: 10.1007/bf03345597.
 18. Li WH, Dong BS, Li P, Li YF. Benefits and risks from the national strategy for improvement of iodine nutrition: a community-based epidemiological survey in Chinese schoolchildren. *Nutrition*. 2012;28(11-12):1142-1145. doi: 10.1016/j.nut.2012.04.014.
 19. Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*. 2006; 354(26):2783-2793. doi: 10.1056/NEJMoa054022.
 20. Yang F, Shan Z, Teng X, et al. Chronic iodine excess does not increase the incidence of hyperthyroidism: a prospective community-based epidemiological survey in China. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(4):403-408. doi: 10.1530/EJE-06-0651.
 21. Du Y, Gao Y, Meng F, et al. Iodine deficiency and excess coexist in China and induce thyroid dysfunction and disease: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;9(11):e111937. doi: 10.1371/journal.pone.0111937.
 22. Sun X, Shan Z, Teng W. Effects of increased iodine intake on thyroid disorders. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29(3):240-247. doi: 10.3803/EnM.2014.29.3.240.
 23. Li N, Jiang Y, Shan Z, Teng W. Prolonged high iodine intake is associated with inhibition of type 2 deiodinase activity in pituitary and elevation of serum thyrotropin levels. *Br J Nutr*. 2012;107(5): 674-682. doi: 10.1017/S0007114511003552.
 24. Teng X, Shan Z, Teng W, et al. Experimental study on the effects of chronic iodine excess on thyroid function, structure, and autoimmunity in autoimmune-prone NOD.H-2h4 mice. *Clin Exp Med*. 2009;9(1):51-59. doi: 10.1007/s10238-008-0014-0.

Кияев Алексей Васильевич — д.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО "Уральский государственный медицинский университет" МЗ РФ; главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Свердловской области — детский эндокринолог, Екатеринбург, Россия. **Платонова Надежда Михайловна** — д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ "Эндокринологический научный центр" МЗ РФ, Москва, Россия. **Абдулхабирова Фатима Магомедовна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ "Эндокринологический научный центр" МЗ РФ, Москва, Россия. **Трошина Екатерина Анатольевна** — д.м.н., профессор, заведующая отделением терапии с группой ожирения ФГБУ "Эндокринологический научный центр" МЗ РФ, Москва, Россия. **Герасимов Григорий Анатольевич** — д.м.н., профессор, региональный координатор Iodine Global Network по странам Восточной Европы и Центральной Азии, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Кияев Алексей Васильевич — thyroend@mail.ru

Оригинальные работы

Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы

**Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Фарафонова У.В.,
Грозов Р.В., Панкова П.А., Смолина Е.Н.**

*ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»,
Санкт-Петербург*

Одной из ключевых функций тиреоцитов является захват йода и синтез йодсодержащих гормонов. Возможность захвата йода определяется наличием на мембране клетки белка-переносчика ионов йода — натрий-йодного симпортера (НИС). Известно, что до 10% всех высокодифференцированных раков щитовидной железы (ВДРЩЖ) в процессе дедифференцировки теряют способность накапливать радиоактивный йод внутри клетки, что делает невозможным выполнение радиойодоблации. Однако выделить эту группу пациентов на дооперационном этапе затруднительно.

Цель. Исследование возможности использования иммуногистохимического (ИГХ) определения уровня мембранной экспрессии НИС в качестве маркера неблагоприятного прогноза течения ВДРЩЖ после выполнения радиойодтерапии (РЙТ).

Материал и методы. Исследование носило ретроспективный характер. В исследование вошло 60 пациентов с ВДРЩЖ, прооперированных в 2005–2008 гг. На основании послеоперационного гистологического исследования выполнялось стадирование заболевания. 45 пациентам в послеоперационном периоде выполнена РЙТ, у 20 из этих пациентов в срок наблюдения до 60 мес выявлен рецидив заболевания. Всем 60 пациентам определен уровень мембранной экспрессии НИС методом ИГХ в гистологическом материале первичной опухоли. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 7.0.

Результаты. При изучении уровня экспрессии НИС на клеточной мембране при ВДРЩЖ среднее значение не превышает 4,5%, а максимальное доходит до 10%, тогда как в нормальной ткани щитовидной железы средний уровень экспрессии НИС равнялся 30–50%. Наименьший средний уровень экспрессии НИС наблюдался в группе больных с рецидивом заболевания после РЙТ ($p = 0,00083$). Проведенное исследование показало, что критичным для развития рецидива явилось снижение уровня экспрессии НИС до 1%. При анализе влияния уровня экспрессии НИС, определенного в процентах, на безрецидивную выживаемость получен однозначный статистически значимый результат ($p < 0,005$): чем ниже уровень экспрессии НИС, тем меньше срок безрецидивного выживания, и критичной считается отметка в 1%.

Выводы. НИС, расположенный именно на мембране, является функционально активным, и количество белка-переносчика уменьшается при ВДРЩЖ. Определение уровня мембранной экспрессии НИС позволяет прогнозировать течение ВДРЩЖ.

Ключевые слова: натрий-йодный симпортер, высокодифференцированный рак щитовидной железы, радиойодтерапия, рецидив.

Prognostic value of Sodium-Iodide Symporter (NIS) in differentiated thyroid cancer

**Semyonov D.U., Boriskova M.E., Farafonova U.V.,
Grozov R.V., Pankova P.A., Smolina E.N.**

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russian Federation

The clue function of thyroid follicular cells is iodide (I) uptake and thyroid hormones production. NIS mediates the active transport of I into the thyroid follicular cells. It is impossible to perform effective ^{131}I radioablation (^{131}I RA) up to 10% of all differentiated thyroid cancer (DTC) owing to dedifferentiation and lost ability to cumulate I. To distinguish this group of patient preoperatively is difficult.

Aim. To assess the utility of using membrane located NIS detection as marker of unfavorable prognosis for DTC after ^{131}I RA.

Materials and methods. We enrolled in our study retrospectively sixty patients with DTC operated from 2005 to 2008. Based on postop routine histology examination we performed TNM staging. Forty-five patients received ^{131}I RA postoperatively. During 60 month of follow up recurrence were detected in 20 cases. In all 60 patients' level of membrane located NIS expression were detected immunohistochemically (IHC) in primary thyroid tumor. All statistical analysis performed using PC program Statistica 7.0.

Results. We found that mean level of membrane located NIS expression in DTC is 4.5%, with maximum up to 10%, whereas mean level of NIS expression in normal tissue is 30–40%. Least mean level of NIS expression was in

patients group with recurrence of DTC after ^{131}I RA ($p = 0.00083$). We proved that crucial for recurrence of DTC after ^{131}I RA were decreased level of membrane located NIS expression less than 1%. As well as we found statistically significant correlation between Recurrence Free Survival (RFS) and level of NIS expression ($p < 0.005$).

Conclusion. Membrane location of NIS determines its functional activity, and membrane located NIS amount decreases in DTC. Detection of membrane located NIS in DTC has prognostic value.

Key words: Sodium-Iodide Symporter, differentiated thyroid cancer, ^{131}I radioablation, recurrence.

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — это наиболее часто встречающаяся опухоль эндокринной системы [1] с благоприятным прогнозом при своевременной диагностике и лечении. Прогноз для высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) благоприятный, однако в 7–10% случаев имеет место персистенция заболевания и рецидивирование в сроки более чем через 5 лет после операции даже после выполнения радиойодтерапии (РЙТ). Выделить эту группу пациентов на дооперационном этапе в настоящее время весьма затруднительно.

Сложности остаются и в определении показаний к РЙТ. В стандарты лечения ВДРЩЖ входит РЙТ у пациентов высокого риска рецидива/персистенции заболевания. Для пациентов же промежуточного риска единой точки зрения нет. Следует отметить, что неоднозначными являются и критерии отбора групп риска, что диктует необходимость поиска новых, более достоверных маркеров прогрессирования течения ВДРЩЖ, а именно рецидивирования (как местного, так и отдаленного) и персистенции заболевания. Возможность захвата йода определяется наличием на мембране клетки белка-переносчика йонов йода — натрий-йодного симпортера (НИС). НИС — это интегральный трансмембранный гликопротеин, наиболее часто описывающийся и изучающийся в фолликулярных клетках щитовидной железы. Способность тиреоцитов накапливать йод является основой для выполнения диагностических манипуляций — сцинтиграфии с ^{123}I и ^{131}I , а также терапевтических процедур — абляции при помощи ^{131}I гиперфункционирующей тиреоидной ткани (болезнь Грейвса, узловой токсический зоб) и метастазов радиойодчувствительного РЩЖ. Влияние на синтез и распределение НИС оказывает тиреотропный гормон (ТТГ). Последний оказывает воздействие на симпортер через активацию аденилатциклазы, что ведет к увеличению транскрипции и синтеза НИС. Также считается, что ТТГ влияет на посттрансляционные изменения НИС и на доставку его к мембране, где и происходит его встраивание [2].

В случае ВДРЩЖ диагностика рецидива или лечение локорегионарных или отдаленных метастазов с использованием радиоактивного йода осуществимы в связи с возможностью опухоли аккумулировать внутри клетки радиофармпрепарат (РФП).

Эффективность РЙТ зависит от эффективной дозы РФП внутри клетки, что возможно лишь при сохранении функции НИС опухолевой ткани. Однако следует отметить, что при развитии опухолевого процесса и дедифференцировки опухолевой ткани большинство биохимических характеристик нормальной фолликулярной клетки теряются. К.У. Ryu и соавт. (1999) при использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) доказали снижение экспрессии мРНК НИС опухолевой ткани щитовидной железы [3]. Другие, более поздние исследования, используя количественную оценку РТ-ПЦР и иммуногистохимический (ИГХ) метод, подтвердили снижение экспрессии НИС [4]. В то же время существует точка зрения, что радиойодчувствительность зависит не только от уровня экспрессии НИС, но и от снижения уровня активности молекул, регулирующих его внутриклеточный метаболизм, в частности пендрина, тирозинкиназы, тиреоглобулина [5].

В последнее время при изучении уровня экспрессии НИС в ВДРЩЖ некоторые авторы отмечали следующую тенденцию: уровень экспрессии НИС часто остается ненарушенным, но не происходит его встраивания в мембрану клетки, что в свою очередь отражает наличие посттрансляционных нарушений [6]. Одной из причин нарушения встраиваемости НИС в клеточную мембрану называют активацию каскада PI3K-AKT, который, как известно, ведет к дедифференцировке ВДРЩЖ.

По-видимому, лишь ИГХ или иммуноцитохимическое исследование может отразить реально существующие функционирующие интрамембранные симпортеры, а применение же ПЦР не отражает потенциал клетки к аккумуляции йода.

В литературе нам удалось найти лишь одну статью М.Р. Castro и соавт. [7], в которой авторы выявили связь развития радиойодрезистентных форм ВДРЩЖ со снижением уровня экспрессии НИС в первичной опухоли. То есть предпринята попытка выявить прогностический потенциал уровня экспрессии НИС. Однако ни одной работы, в которой описывалось бы влияние уровня экспрессии НИС на риск рецидива ВДРЩЖ после выполнения РЙТ, нами в современной литературе найдено не было. Ввиду отсутствия работ, посвященных этой проблеме, данная гипотеза требует исследования и изучения.

Цель

Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение возможности использования ИГХ-определения уровня мембранной экспрессии НИС в качестве маркера неблагоприятного прогноза течения ВДРЩЖ после выполнения РЙТ.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер. В него вошло 60 пациентов с ВДРЩЖ, оперированных на базе кафедры общей хирургии в период с 2005 по 2008 г., которым выполнено ретроспективное исследование уровня экспрессии НИС методом ИГХ. Средний возраст пациентов составил $49 \pm 13,5$ года. В исследование вошли 12 мужчин и 48 женщин (табл. 1).

По гистологическому строению среди 60 пациентов в 58 случаях выявлен папиллярный РЩЖ, в том числе 21 ФВПР, и у двух пациентов был фолликулярный РЩЖ.

Пациенты были разделены на три группы: в первую вошли 15 пациентов с ВДРЩЖ T1–2N0M0. Объем лечения этих пациентов ограничился только оперативным вмешательством и послеоперационной супрессивной терапией. С целью стадирования процесса больным интраоперационно выполнялась биопсия клетчатки с лимфоузлами VI группы. В срок наблюдения до 60 мес рецидивов у них не выявлено. Характеристика выполненных оперативных вмешательств представлена в табл. 2.

Во вторую группу вошли 25 пациентов с ВДРЩЖ T1–4N1a–1bM0, которым было выполнено оперативное вмешательство с последующим гистологическим исследованием материала, по результатам которого определены показания и выполнена радиойодабляция. В дальнейшем проводилась супрессивная терапия препаратами тироксина. Рецидива заболевания в срок наблюдения до 60 мес у данной группы пациентов не выявлено. Характеристика выполненных оперативных вмешательств представлена в табл. 3.

Третью группу составили 20 пациентов с ВДРЩЖ T1–4N1a–1bM0, которые получили объем лечения, аналогичный пациентам второй группы, а именно подверглись оперативному лечению, послеоперационной радиойодабляции и супрессивной терапии. Однако в срок наблюдения до 60 мес у всех выявлен рецидив заболевания. Характеристика выполненных оперативных вмешательств представлена в табл. 4.

Диагноз после операции ставился на основании гистологического исследования парафиновых блоков. Окончательный диагноз классифицировался по системе TNM. Распределение больных РЩЖ по стадиям TNM приведено в табл. 5.

По показаниям 45 пациентам в послеоперационном периоде назначалась РЙТ лечебными дозами ^{131}I . Критериями включения в исследование явились отсутствие патологического захвата РФП при сцинтиграфии всего тела после введения терапевтической дозы ^{131}I .

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и полу в группе больных ВДРЩЖ

Пол	Возраст, лет					Всего
	Моложе 25	25–40	41–55	56–65	Старше 65	
Женский	2	10	14	13	9	48
Мужской	2	4	5	1	—	12
Всего, %	6,7	23,3	31,7	23,3	15 %	60 (100%)

Таблица 2. Распределение больных в группе без рецидива и РЙТ в зависимости от объема оперативного вмешательства

Вид операции	Количество пациентов
Тиреоидэктомия с биопсией центральной клетчатки шеи	15
Тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией	0
Тиреоидэктомия с центральной и боковой шейной лимфодиссекцией	0
Тиреоидэктомия с боковой шейной лимфодиссекцией с двух сторон	0
Всего	15

Таблица 3. Распределение больных в группе без рецидива после РЙТ в зависимости от объема оперативного вмешательства

Вид операции	Количество пациентов
Тиреоидэктомия	0
Тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией	18
Тиреоидэктомия с центральной и боковой шейной лимфодиссекцией	5
Тиреоидэктомия с боковой шейной лимфодиссекцией с двух сторон	2
Всего	25

Таблица 4. Распределение больных в группе с рецидивом после РЙТ в зависимости от объема оперативного вмешательства

Вид операции	Количество пациентов
Тиреоидэктомия	0
Тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией	11
Тиреоидэктомия с центральной и боковой шейной лимфодиссекцией	9
Тиреоидэктомия с боковой шейной лимфодиссекцией с двух сторон	0
Всего	20

Таблица 5. Распределение больных РЩЖ по стадиям TNM

Стадия Т	Стадия N	Стадия M	Количество пациентов
T ₁	N _{1a}	M ₀	6
	N _{1b}	M ₀	9
	N ₀	M ₀	8
T ₂	N ₀	M ₀	7
	N _{1a}	M ₀	1
	N _{1b}	M ₀	4
T ₃	N ₀	M ₀	11
	N _{1a}	M ₀	11
	N _{1b}	M ₀	1
T ₄	N ₀	M ₀	0
	N _{1a}	M ₀	0
	N _{1b}	M ₀	2
Всего		60	

В срок наблюдения до 60 мес рецидив заболевания выявлен у 20 пациентов. У 16 пациентов рецидив носил локорегионарный характер, у троих выявлены множественные метастазы в легкие (в одном случае захват ¹³¹I при скintiграфии отсутствует), и у одной пациентки определяется повышенный уровень тиреоглобулина (ТГ) и антител (АТ) к ТГ без отмены супрессивной терапии, однако топически верифицировать очаг не удалось.

На данном этапе работы мы попытались выявить корреляцию между уровнем экспрессии НИС в первичной опухоли и оценкой безрецидивной выживаемости пациента. Снижение возможности захвата радиоiodа опухолевой тканью считалось достоверным при возникновении рецидива заболевания после проведения РЙТ по стандартной методике и отрицательного результата скintiграфии всего тела с ¹³¹I после терапии.

С целью ретроспективной оценки уровня экспрессии НИС в опухолевой ткани у пациентов, оперированных с диагнозом ВДРЩЖ, выполнялось ИГХ-исследование. Для ИГХ-исследования использовались моноклональные АТ к НИС Anti-Sodium Iodide symporter (SPM186) (Abcam, США). Срезы с парафиновых блоков монтировали на предметные стекла, предварительно обработанные адгезивом.

Срезы отводили от парафина путем проведения через ксилол (2 емкости) и спирт 96% (4 емкости). Срезы промывали в течение 5 мин в дистиллированной воде. Для активации молекулярных группировок применялась термическая обработка срезов (водная баня) в течение 30 мин.

Срезы промывали в дистиллированной воде в течение 5 мин. Для блокировки эндогенной пероксидазы на срезы наносили готовый раствор пероксидазы фирмы Dako (Дания) с экспозицией 5 мин с последующим промыванием срезов в дистиллированной воде.

Нанесение на срезы моноклональных АТ к НИС (Abcam, США) производилось с экспозицией 30 мин при комнатной температуре. После взаимодействия с АТ срезы промывали в трис-буфере. Визуализацию реакции осуществляли с помощью высокочувствительной системы детекции Envision (Dako, Дания) в течение 30 мин при температуре 25 °С. Все срезы промывались дважды в течение 5 мин в трис-буфере.

На срезы наносили хромогенный субстрат, в качестве которого использовали раствор диаминобензидина, в течение 3–5 мин, в результате чего происходила визуализация реакции, а именно в местах экспрессии АТ осаждался коричневый краситель. После чего срезы промывали в дистиллированной воде и докрашивали гематоксилином. Далее препараты проводили через спирт 96% (2 емкости), пропанол (2 емкости) и ксилол (2 емкости) и заключали в бальзам (канадский) под покровное стекло.

Оценку препаратов производили на Nikon Eclipse 501 с количественным подсчетом в компьютерной программе “Морфология 5.2” фирмы “Видео тест”.

Результат считался положительным, если экспрессия НИС выявлялась на поверхности клеточной мембраны, оценивался количественно в процентном соотношении к общему количеству тиреоцитов не менее чем в 5 просмотренных полях зрения.

Результаты и их обсуждение

В ходе выполнения работы по определению уровня экспрессии НИС на гистологическом ретроспективном материале от 60 пациентов с ВДРЩЖ методом ИГХ были выявлены особенности перераспределения симпортера внутри опухолевой клетки. В качестве контроля мы изучили экспрессию НИС

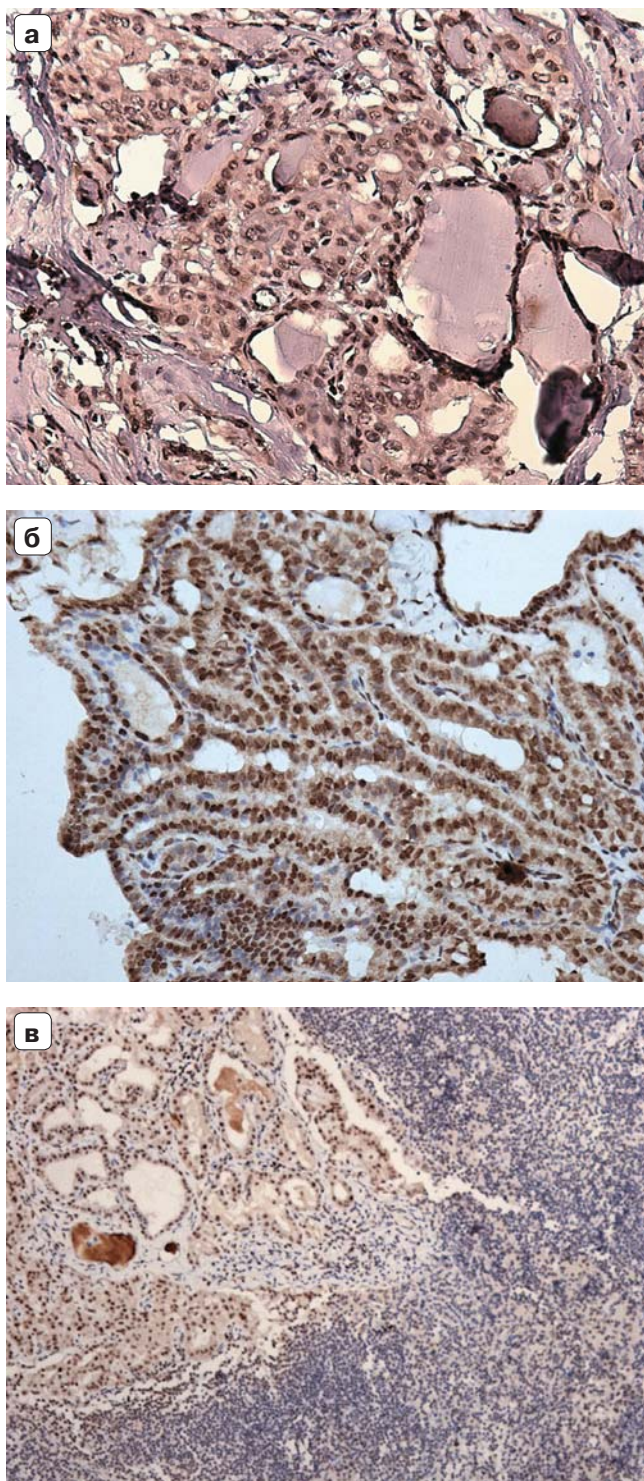


Рис. 1. Экспрессия НИС при папиллярном раке щитовидной железы. а – ВДРЩЖ с низким уровнем экспрессии НИС на мембране (увеличение $\times 200$); б – ВДРЩЖ с хорошим уровнем экспрессии НИС на мембране (увеличение $\times 200$); в – метастаз ВДРЩЖ в лимфоузел центральной клетчатки шеи (VI группа) – определяется лишь фоновое окрашивание, отчетливо экспрессия НИС на мембране клеток не определяется (увеличение $\times 100$).

в нормальной ткани щитовидной железы, где белок НИС определялся преимущественно на клеточной мембране, тогда как внутриклеточная его локализация была минимальной. При оценке препаратов опухолевой ткани выявлено преимущественное накопление белка либо внутри клетки, либо на ядерной мембране, тогда как мембранная экспрессия была значительно снижена в сравнении с нормальной тканью. Внутриклеточный уровень экспрессии, выявленный в нашем исследовании, не был снижен, однако нарушено встраивание НИС в клеточную мембрану, что, по всей вероятности, происходит вследствие посттрансляционных нарушений. Данное изменение ведет к значительному уменьшению функциональной активности белка ввиду невозможности выполнения транспорта йода внутрь клетки. Необходимо отметить, что среди опухолевых клеток, у которых максимальное накопление НИС было во внутренних компартментах, имелись клетки с мембранной его экспрессией. Можно предположить, что чем выше дифференцировка опухоли, тем выше мембранная экспрессия НИС, тогда как при дедифференцировке опухоли происходит снижение функционально активного, расположенного на клеточной мембране белка-переносчика йода. Таким образом, оценка экспрессии производилась именно по мембранной экспрессии НИС, что должно отражать функциональный потенциал опухолевой клетки к захвату радиоактивного йода (рис. 1).

При изучении уровня экспрессии НИС на клеточной мембране при ВДРЩЖ среднее значение не превышает 4,5%, а максимальное доходит до 10%, тогда как в нормальной ткани щитовидной железы средний уровень экспрессии НИС равнялся 30–50%. Эти данные подтверждают, что измерение именно мембранной экспрессии НИС при ВДРЩЖ является перспективным в оценке функциональной активности НИС и, как следствие, позволит сделать предположение о радиойодчувствительности опухоли.

Для изучения корреляции между уровнем экспрессии НИС в первичной опухоли и риском рецидива заболевания проведен анализ среднего значения уровня экспрессии НИС по группам.

В первой группе пациентов (группа больных, чей объем лечения ограничился только оперативным вмешательством) уровень экспрессии НИС был максимальным и доходил до 16%, средний же уровень экспрессии составил 6,7% (табл. 6).

Во второй группе больных (пациенты без рецидива заболевания в срок наблюдения до 60 мес после оперативного вмешательства и РИТ) средний уровень экспрессии НИС первичной опухоли составил 2,8% (табл. 7).

Наибольший интерес представляет третья группа больных — пациенты с РЙТ после оперативного вмешательства и с выявленным рецидивом заболевания в срок наблюдения до 60 мес. При оценке уровня экспрессии НИС первичной опухоли выявлено значительное снижение уровня экспрессии НИС — в среднем до 1% по данным ИГХ-исследования (табл. 8).

Как видно из табл. 8, более 60% пациентов с рецидивом заболевания имели уровень экспрессии НИС менее 1%. Таким образом, представленные данные наглядно показывают, что наименьший средний уровень экспрессии НИС наблюдался в группе больных с рецидивом заболевания после РЙТ ($p = 0,00083$). Проведенное исследование показало, что критичным для развития рецидива явилось снижение уровня экспрессии НИС до 1%.

Полученные данные позволяют предположить, что причиной рецидива у пациентов после РЙТ явилось снижение экспрессии НИС до 1% и ниже вследствие дедифференцировки опухоли, что послужило причиной резистентности к радиоiodу.

В нашем исследовании мы также проанализировали влияние экспрессии НИС на время развития рецидива и его тяжесть. При анализе влияния уровня экспрессии НИС, определенного в процентах, на безрецидивную выживаемость получен однозначный статистически значимый результат ($p < 0,005$): чем ниже уровень экспрессии НИС, тем меньше срок безрецидивного выживания, и критичной считается отметка в 1% (рис. 2).

Таблица 6. Характеристика экспрессии НИС у пациентов после оперативного вмешательства и без выявленного рецидива заболевания в срок наблюдения до 60 мес

Уровень экспрессии НИС	Всего
<2%	2
>2%	5
>6%	8
Всего	15

Таблица 7. Характеристика экспрессии НИС у пациентов без рецидива заболевания в срок наблюдения до 60 мес после оперативного вмешательства и РЙТ

Уровень экспрессии НИС	Всего
<2%	9
>2%	14
>6%	2
Всего	25

Таблица 8. Характеристика экспрессии НИС у пациентов с рецидивом заболевания в срок наблюдения до 60 мес после оперативного вмешательства и РЙТ

Уровень экспрессии НИС	Всего
<1%	13
>1%	2
>2%	5
Всего	20

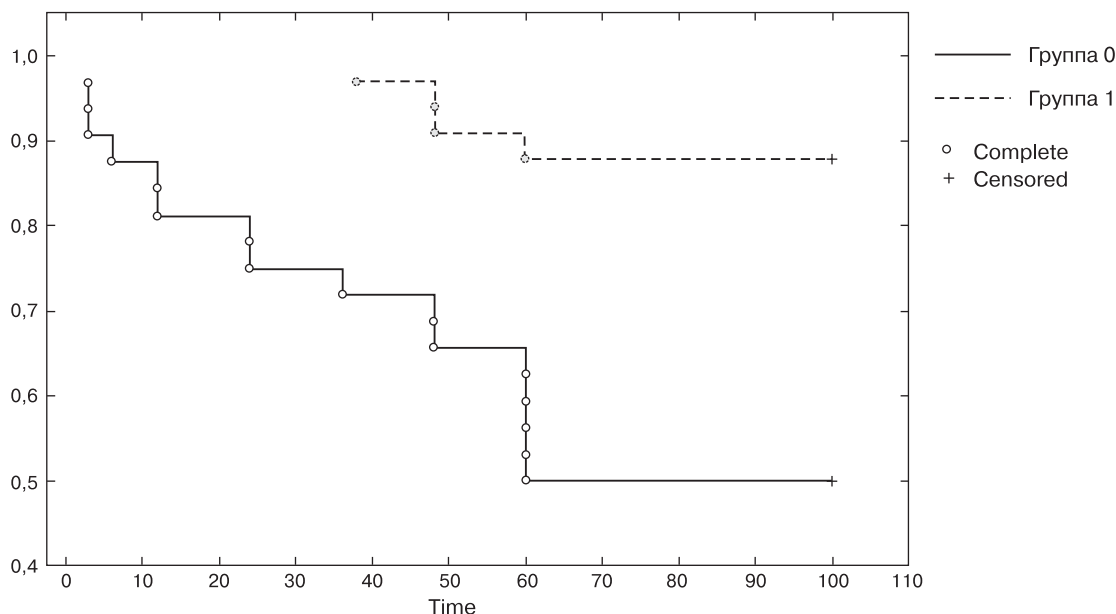


Рис. 2. Кривые безрецидивной выживаемости больных в зависимости от уровня экспрессии НИС. Группа 0 — пациенты с уровнем экспрессии НИС менее или 1%; Группа 1 — пациенты с уровнем экспрессии НИС более 1 %; Time — время до наступления рецидива, мес; Cumulative proportional surviving — кумулятивная выживаемость.

Таблица 9. Уровень экспрессии НИС у больных группы рецидива заболевания после радиоiodтерапии в зависимости от характера рецидива

Рецидив	Количество пациентов	НИС минимальный (%)	НИС максимальный (%)
Местный	16	0,2	6,0
Отдаленный	4	0,1	0,3

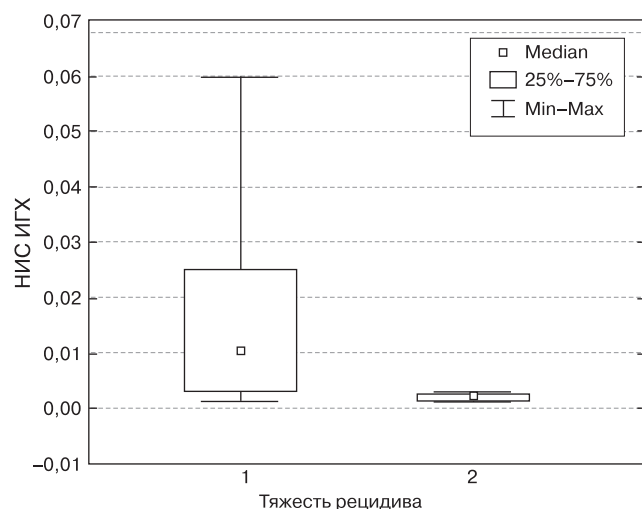
Таблица 10. Зависимость течения заболевания от пола и уровня экспрессии НИС

Группа пациентов	Мужчины		Женщины	
	НИС менее 1%	НИС более 1%	НИС менее 1%	НИС более 1%
Первая	0	0	2	13
Вторая	1	1	4	19
Третья	7	3	6	4
Всего	8	4	12	36

Примечание. Первая группа – пациенты без рецидива заболевания после оперативного лечения; вторая группа – пациенты без рецидива заболевания после операции и РИТ; третья группа – пациенты с рецидивом заболевания после операции и РИТ.

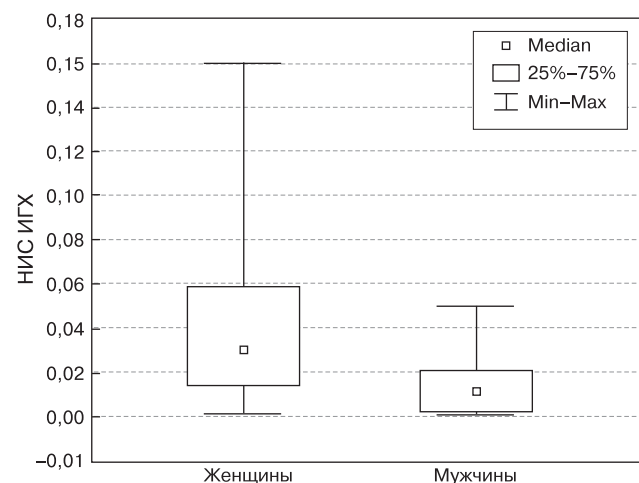
Таким образом, у пациентов с уровнем экспрессии НИС менее 1% в первичной опухоли следует ожидать рецидива заболевания в срок до 60 мес с более высокой вероятностью. Обусловлено данное явление сниженной чувствительностью опухолевой клетки к РИТ.

В группе больных с рецидивом РЩЖ после РИТ (табл. 9) мы изучили влияние уровня экспрессии НИС на тяжесть рецидива (локорегионарный или отдаленное метастазирование) методом Манна–Уитни (U-тест). Проведенный анализ показал статистически значимое ($p < 0,05$) влияние уровня экспрессии НИС на тяжесть рецидива (рис. 3).

**Рис. 3.** Влияние уровня экспрессии НИС на тяжесть рецидива. Группа 1 – пациенты с locoрегионарными метастазами; Группа 2 – пациенты с отдаленными метастазами; НИС ИГХ – НИС, определенный иммуногистохимическим методом, измеренный в %.

Таким образом, чем ниже уровень экспрессии НИС в первичной опухоли щитовидной железы, тем выше вероятность появления отдаленных метастазов, даже после выполнения РИТ. Данное явление, вероятно, связано с более глубокими процессами дедифференцировки опухолевых клеток, косвенным проявлением которого является экстремально сниженный уровень экспрессии НИС.

При анализе влияния пола на уровень экспрессии НИС были получены интересные результаты (табл. 10), свидетельствующие о том, что мужской пол является фактором риска более низкой экспрессии НИС (рис. 4) и, как результат, неблагоприятного

**Рис. 4.** Влияние пола на уровень экспрессии НИС. Mann–Whitney U-test, $p = 0,001$.

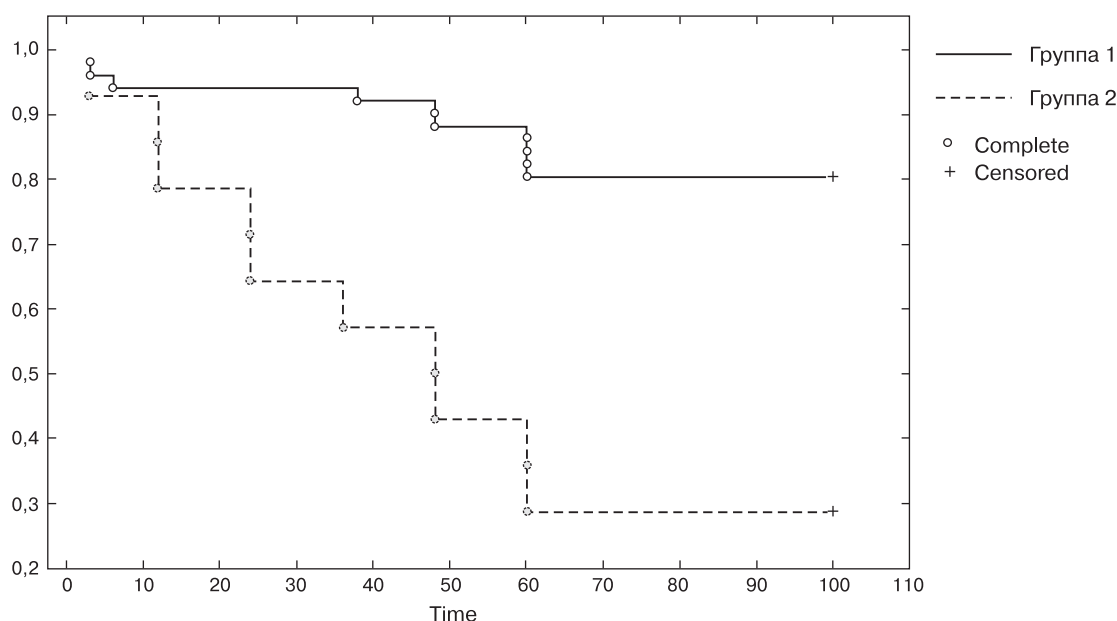


Рис. 5. Кривые безрецидивной выживаемости в зависимости от пола. $p < 0,001$. Группа 1 — женщины; Группа 2 — мужчины; Time — время до рецидива, мес; Cumulative proportional surviving — кумулятивная выживаемость.

течения ВДРЩЖ. Так, средний уровень экспрессии НИС у мужчин оказался равным 1,4%, что достоверно ниже среднего уровня экспрессии у женщин — 4,3% ($p < 0,001$).

Таким образом, имеющиеся в литературе данные об относительно более агрессивном течении ВДРЩЖ у мужчин могут быть связаны с более низким уровнем экспрессии НИС и, как следствие, более низким ответом данной категории больных на РЙТ.

Как видно из представленных данных, у мужчин имеет место достоверно более низкий уровень экспрессии НИС.

Мы проанализировали влияние пола на безрецидивную выживаемость. Для этого выполнено построение кривых Каплана–Мейера (рис. 5).

На графике видно, что безрецидивная выживаемость мужчин статистически ниже безрецидивной выживаемости женщин ($p < 0,001$). Так, средний срок наступления рецидива у женщин равнялся $38,6 \pm 20,9$ мес, тогда как у мужчин — $27,9 \pm 17,7$ мес (различия достоверны). Этот факт еще раз подтверждает более агрессивное течение ВДРЩЖ у мужчин, что, по нашим данным, связано с достоверно более низким уровнем экспрессии НИС у пациентов мужского пола.

Следует отметить, что при проведении анализа зависимости уровня экспрессии НИС от возраста статистически значимой корреляции не получено ($p = 0,9$).

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод, что именно мембранная экс-

прессия НИС отражает количество функционально активного симпортера. Для РЩЖ характерно снижение мембранной экспрессии НИС в сравнении с нормальной тканью, что в свою очередь приводит к снижению способности захватывать йод, в том числе и радиоид. Соответственно на основании полученных данных мы можем говорить о том, что чем выше экспрессия НИС, тем более чувствительна опухоль к РЙТ, а при снижении мембранной экспрессии НИС происходит дедифференцировка опухоли и развитие радиойодрезистентности.

У пациентов с низким уровнем экспрессии НИС достоверно чаще развивается рецидив заболевания после выполнения РЙТ и критичным является уровень экспрессии менее 1%.

Также степень снижения уровня экспрессии коррелирует с тяжестью рецидива (появление отдаленных метастазов), что косвенно свидетельствует о возможности использовать НИС в качестве раннего и чувствительного маркера дедифференцировки опухоли.

Еще одним интересным выводом можно считать полученные данные о том, что уровень экспрессии НИС достоверно ниже у пациентов мужского пола, что, возможно, является одной из причин более тяжелого течения РЩЖ именно у этой группы пациентов.

Выводы

1. Способность тиреоцитов к захвату йода определяется уровнем мембранной экспрессии НИС.

2. Уровень мембранной экспрессии НИС при РЩЖ ниже, чем в нормальной ткани щитовидной железы.

3. Определение уровня снижения экспрессии НИС может быть использовано в качестве прогностического маркера рецидива после проведения РЙТ.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в отношении данной статьи.

Финансирование исследования

Исследование выполнено при поддержке гранта “УЧАСТНИК МОЛОДЕЖНОГО НАУЧНО-ИННОВАЦИОННОГО КОНКУРСА” (“УМНИК”), ФГБУ “Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере”.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / Под ред. Чисова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГУ “МНИОИ им. П.А. Герцена” Минздравсоцразвития России; 2011. [Chisov VI, Starinsky VV, Petrova GV, editors. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi nasele-*
- niyu Rossii v 2010 godu*. Moscow: FGU “MNIIOI im. P.A. Gertsena”; 2011. (In Russ).]
2. Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, et al. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev*. 2003;24(1):48-77. doi: 10.1210/er.2001-0029.
3. Ryu K-Y, Senokozlieff ME, Smanik PA, et al. Development of reverse transcription-competitive polymerase chain reaction method to quantitate the expression levels of human sodium iodide symporter. *Thyroid*. 1999;9(4):405-409. doi: 10.1089/thy.1999.9.405.
4. Liang J. Differential expression of the Na⁺/I⁻ symporter protein in thyroid cancer and adjacent normal and nodular goiter tissues. *Oncol Lett*. 2012. doi: 10.3892/ol.2012.947.
5. Mian C, Barollo S, Pennelli G, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no ¹³¹I uptake. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(1):108-116. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03008.x.
6. Riesco-Eizaguirre G. The oncogene BRAFV600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane. *Endocrine-Related Cancer*. 2006;13(1):257-269. doi: 10.1677/erc.1.01119.
7. Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, et al. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5627-5632. doi: 10.1210/jcem.86.11.8048.

Семенов Дмитрий Юрьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация. **Борискова Марина Евгеньевна** — к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, заведующая онкологическим отделением №3 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация. **Фарафонова Ульяна Валентиновна** — аспирант кафедры общей хирургии, врач-хирург онкологического отделения №3 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация. **Грозов Роман Викторович** — к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация. **Панкова Полина Александровна** — к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация. **Смолина Екатерина Николаевна** — к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Фарафонова Ульяна Валентиновна — medici@yandex.ru

Случай из практики

Тиреотоксический криз. Редкие проявления и трудности своевременной диагностики

*Газизова Д.О.¹, Васичкин С.В.¹, Харкенин П.О.¹, Фомин Д.К.²,
Чупина Л.П.¹, Кожокару А.Б.¹, Шевченко Н.С.¹*

¹ ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

² ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва

Тиреотоксический криз (ТК) — редко встречающееся жизнеугрожающее осложнение тиреотоксикоза. Провоцирующим фактором развития ТК могут быть бесконтрольное прекращение приема тиреостатиков, оперативное лечение как на щитовидной железе, так и на других органах, присоединение инфекции, роды, введение йодсодержащих веществ. Многообразие клинических проявлений нередко приводит к несвоевременной диагностике, а вследствие этого и высокой смертности при данном состоянии.

В статье представлены типичные и редкие проявления тиреотоксического криза, обобщены подходы к диагностике и лечению; описан клинический случай тиреотоксического криза у молодого мужчины.

Ключевые слова: тиреотоксический криз, шкала Бурха—Вартовского, лечение.

Thyrotoxic crisis. Rare manifestations and the difficulties of timely diagnostics

*Gazizova D.O.¹, Vasichkin S.V.¹, Kharkenen P.O.¹, Fomin D.K.²,
Chupina L.P.¹, Kozhokaru A.B.¹, Shevchenko N.S.¹*

¹ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

² Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology, Moscow, Russian Federation

Thyroid storm is a rare, life-threatening complication of thyrotoxicosis. It may be precipitated by an acute event such as discontinuation of antithyroid drug therapy, thyroid or nonthyroidal surgery, infection, parturition, or an acute iodine load. The variety of clinical presentations of this disorder can lead to delayed diagnostics and high mortality. The typical and atypical clinical manifestations, diagnosis, and management of thyroid storm will be reviewed here. It also describes a case study of a young man with thyroid storm.

Key words: thyroid storm, Burch—Wartovsky scale, treatment.

Введение

Проявления тиреотоксикоза варьируют от стертой клинической картины до развития полиорганной недостаточности. Тяжесть клинических проявлений определяют возраст пациента, скорость нарастания концентрации тиреоидных гормонов, наличие сопутствующих заболеваний и провоцирующего фактора [1]. Тиреотоксический криз (ТК) развивается, когда компенсаторных резервов организма становится недостаточно для поддержания гомеостаза терморегуляторной, сердечно-сосудистой и других систем [1]. Высокая смертность при данном состоянии требует максимально ранней диагностики и незамедлительного назначения поликомпонентной терапии.

Клиническая картина и диагностические критерии ТК

Клиническая картина при ТК во многом повторяет таковую при неосложненном тиреотоксикозе,

однако проявления носят более тяжелый характер (табл. 1).

Потливость и непереносимость высоких температур, наблюдаемые при типичном тиреотоксикозе, при ТК могут смениться лихорадкой до 40–41 °С и выраженной потерей жидкости [2]. А синусовая тахикардия — предсердными нарушениями ритма сердца с различной степенью желудочковой дисфункции и развитием сердечной недостаточности [1].

В большинстве случаев в анамнезе удается выявить провоцирующий фактор развития ТК. Оперативное вмешательство на щитовидной железе более не является основной пусковой причиной данного состояния, что связано с более широким применением радиойодтерапии (РЙТ), а также внедрением обязательной подготовки пациентов с тиреотоксикозом тиреостатиками [3]. По данным многоцентрового общенационального японского исследования, лидирующий провоцирующий фактор в настоящее

Таблица 1. Сравнительные проявления тиреотоксикоза и ТК

	Тиреотоксикоз	ТК
Терморегуляция	Непереносимость высоких температур	Гипертермия
Потливость	Значительная потеря жидкости	
Нервная система	Двигательное возбуждение Нервозность	Спутанность сознания Судороги Кома
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия (90–120 уд/мин)	Тахикардия (>130 уд/мин) Нарушение ритма Сердечная недостаточность
Желудочно-кишечный тракт	Диарея	Тошнота Рвота Диарея
Печеночные проявления	Незначительное повышение активности трансаминаз	Желтуха Печеночная недостаточность
Психические проявления	Эмоциональная неустойчивость Возбуждение	Психоз

Таблица 2. Балльная шкала диагностики ТК по Бурху–Вартофскому

Нарушение терморегуляции		Сердечно-сосудистые проявления	
Температура тела, °C	Баллы	Тахикардия, уд/мин	Баллы
37,2–37,7	5	99–109	5
37,8–38,2	10	110–119	10
38,3–38,8	15	120–129	15
38,9–39,4	20	130–139	20
39,5–39,9	25	>140	25
>40,0	30	Фибрилляция предсердий	10
Сердечная недостаточность		Неврологические проявления	
Степень тяжести	Баллы	Степень тяжести	Баллы
Легкая		Легкая	
– отеки ног	5	– возбуждение	10
Умеренная		Умеренная	
– хрипы в нижних отделах легких	10	– делирий, психоз, ступор	20
Тяжелая		Тяжелая	
– отек легких	15	– судороги, кома	30
Гастроинтестинальные, печеночные проявления		Провоцирующий фактор	
Степень тяжести	Баллы		Баллы
Умеренная		“+”	10
– диарея, тошнота, рвота, боль в животе	10	“–”	0
Тяжелая			
– желтуха	20		

Примечание. <25 баллов – ТК маловероятен; 25–44 балла – высокая вероятность развития ТК; >44 баллов – ТК.

время – самостоятельное прекращение приема тиреостатиков [2]. Хирургическое вмешательство на других органах при нераспознанном тиреотоксикозе по-прежнему остается одной из частых причин ТК [4].

Лабораторные параметры, определение степени повышения тиреоидных гормонов не позволяют провести дифференциальную диагностику неосложненного тиреотоксикоза и ТК [2]. По этой причине диаг-

ноз ТК в большей степени основывается на анализе клинической картины, что осложняет бесконечное количество “масок” тиреотоксикоза.

С целью создания унифицированных критериев диагностики ТК Н.В. Burch и L. Wartofsky в 1993 г. предложили балльную шкалу оценки клинических проявлений тиреотоксикоза (шкала BWPS, табл. 2) [1]. В ее основе три принципиальные особенности

Таблица 3. Система диагностики ТК Японской тиреологической ассоциации, 2012 (адаптировано по [2])

	Лабораторно подтвержденный тиреотоксикоз	Проявления поражения ЦНС: возбуждение, делирий, психоз, заторможенность, судороги, кома ≤ 14 баллов по шкале комы Глазго	Другие проявления (количество признаков): лихорадка $>38^\circ\text{C}$, тахикардия >130 уд/мин, застойная сердечная недостаточность*, тошнота, рвота, диарея, общий билирубин >3 мг/дл
ТК	+	+	1
	+	—	3
Высокая вероятность ТК	+	—	2
	—	другие сочетания	

Примечание. * IV класс классификации NYHA либо \geq III класс классификации KILLIP.

течения ТК: непрерывность развития полиорганной недостаточности; разнообразие клинических проявлений; высокий уровень смертности при несвоевременно установленном диагнозе.

Т. Akamizu и соавт. на основании данных 356 пациентов, включенных в вышеупомянутое японское исследование, предложили собственную систему оценки наличия ТК [2] (табл. 3).

По сравнению с BWPS в нее был включен дополнительный признак — повышение уровня билирубина крови более 3 мг/дл (51 мкмоль/л). Данная шкала была одобрена Японской тиреологической ассоциацией (Japanese Thyroid Association, JTA). При сравнительной оценке двух вышеупомянутых алгоритмов был сделан вывод, что при использовании шкалы BWPS большее число пациентов получит своевременную поликомпонентную терапию [2]. Например, пациент с тахикардией 120 уд/мин и температурой $37,8^\circ\text{C}$ будет отнесен к группе высокого риска развития ТК по шкале BWPS, в то время как по японской шкале — не встретит данного критерия. Данная закономерность не абсолютна. Так, используя алгоритм JTA, пациент с гиперкинезом и температурой 38°C будет соответствовать критерию ТК, тогда как по шкале BWPS это будет соответствовать 20 баллам, делая ТК маловероятным.

Приведенные примеры подчеркивают важность клинического мышления, принятия индивидуальных решений в каждой отдельной ситуации.

Описаны случаи развития ТК при так называемом апатичном тиреотоксикозе, основными проявлениями которого являются апатия и депрессия [5, 6]. Данное состояние встречается во всех возрастных группах и нередко диагностируется как психическое нарушение [5, 6]. Другими редкими манифестными проявлениями ТК могут быть психоз, кома [7], эпилептический статус [8], острое нарушение мозгового кровообращения [9], гиперкальциемия [10], тонкокишечная непроходимость [11], острая почечная недостаточность в результате рабдомиолиза [12].

Патофизиология

Точный механизм развития ТК остается до конца невыясненным. Этому способствуют редкая встречаемость данного состояния, необходимость безотлагательного начала медикаментозного лечения. Понимание патофизиологии ТК в основном базируется на анализе провоцирующих факторов. Последние можно разделить на две категории:

- 1) приводящие к быстрому возрастанию концентрации тиреоидных гормонов;
- 2) снижающие компенсаторные резервы организма.

При резком возрастании концентрации тиреоидных гормонов временный недостаток транспортных белков плазмы (тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), транстиретина, альбумина) приводит к повышению концентрации свободных форм тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Последние свободно поступают внутрь клетки.

Вышеописанная теория подтверждена клинически. Н.В. Burch и L. Wartofsky [1] сообщают о более высокой концентрации именно свободных фракций тиреоидных гормонов при ТК по сравнению с неосложненным тиреотоксикозом. Содержание общих фракций в обеих группах не отличалось. Другим подтверждением служит достаточно высокая эффективность плазмафереза при жизнеугрожающем ТК [13].

При наличии острых /подострых сопутствующих заболеваний обсуждаются дополнительные патофизиологические механизмы развития ТК. Разобщение окислительного фосфорилирования приводит к повышению липолиза, увеличению потребления кислорода, повышает теплопродукцию [14]. Последняя является одной из причин гипертермии при тиреотоксикозе.

Снижение печеночного и почечного клиренса тиреоидных гормонов при системных заболеваниях [15], а также повышенное образование метаболитически активной 3,5,3'-трийодтироуксусной кислоты (TRIAC) также являются возможными механизмами

развития ТК [1]. Помимо этого обсуждается наличие повышенной чувствительности тканей, клеточных рецепторов к тиреоидным гормонам при системных заболеваниях. Однако подтверждения этому пока не получено.

Лечение

Все пациенты с ТК требуют наблюдения в условиях реанимационного отделения, должно проводиться мониторингирование всех жизненно важных функций, постоянная титрация проводимой терапии.

Начинать лечение следует немедленно, не дожидаясь результатов гормонального анализа крови. Только своевременная активная терапия может сохранить жизнь больному.

Лечение ТК должно быть многокомпонентным. Условно по направленности действия его можно разделить следующим образом:

- 1) снижение уровня циркулирующих тиреоидных гормонов;
- 2) ослабление периферического действия тиреоидных гормонов;
- 3) поддержание жизненно важных функций;
- 4) терапия, направленная на провоцирующий фактор;
- 5) радикальное лечение тиреотоксикоза.

Блокада синтеза тиреоидных гормонов достигается назначением тиреостатиков, пропилтиоурацила (ПТУ) либо метимазола, ее необходимо достичь как можно раньше в ходе лечения ТК. Механизм действия антитиреоидных препаратов основан на ингибировании органификации йода и конденсации йод-тирозильных остатков, благодаря чему прекращается синтез новых гормонов [16]. Блокада органификации йода достигается в течение часа после назначения любого из доступных тиреостатиков. ПТУ также изменяет и периферическую конверсию T_4 в сторону преимущественного образования биологически неактивного реверсивного T_3 . Благодаря этому свойству наличие ТК является одним из немногих показаний к предпочтительному назначению ПТУ по сравнению с метимазолом [17].

Доступных форм тиреостатиков для парентерального введения не существует, поэтому у пациентов с нарушением сознания, а также в других особых клинических случаях препараты вводятся через назогастральный зонд. Описаны протоколы приготовления форм для внутривенного, ректального и даже трансдермального введения в условиях медицинского учреждения [18, 19].

ПТУ назначается в начальной дозе 600–1000 мг однократно, затем в дозе 1200–1500 мг в сутки из расчета 200–250 мг каждые 4 ч. Метимазол — 120 мг в сутки, разделенный на 6 приемов по 20 мг. Наличие

в анамнезе минимальных побочных явлений на прием тиростатиков, таких как крапивница либо сыпь, не является противопоказанием к назначению этих препаратов при ТК. При тяжелых побочных явлениях: развитии агранулоцитоза, нарушении функции печени — необходимо выбрать альтернативную терапию.

Тиреостатики оказывают минимальный эффект на высвобождение уже синтезированных тиреоидных гормонов. По этой причине обязательным компонентом терапии является назначение неорганического йода. Помимо блокирования высвобождения T_3 и T_4 йод обладает временным ингибирующим эффектом на синтез тиреоидных гормонов за счет эффекта Вольфа–Чайкова. Рекомендуемые дозы раствора Люголя (8 мг/капля [0,05 мл]) составляют 8 капель каждые 6 ч, либо насыщенный раствор KI (~35–50 мг/капля) 5 капель каждые 6 ч [1]. Ввиду отсутствия стерильных форм препаратов йода ранее применявшееся медленное внутривенное введение йодида натрия (NaI) в настоящее время недоступно. Описаны как ректальный, так и сублингвальный способы введения данных препаратов [11, 20].

Важно помнить, что йодсодержащие препараты необходимо назначать не ранее чем через час после начала приема тиреостатиков, после достижения блокады синтеза тиреоидных гормонов. Иначе это может привести к увеличению депо тиреоидных гормонов и ухудшению течения тиреотоксикоза. Описаны случаи повреждения слизистой пищевода и желудка под действием раствора Люголя [21].

Лития карбонат (седалит) — альтернативное средство для ингибирования выброса тиреоидных гормонов при аллергии на йод, развитии ТК после введения йодсодержащих препаратов. Применение препаратов лития необходимо проводить под контролем токсичности [22].

При ухудшении состояния несмотря на проводимую терапию одним из возможных вариантов лечения является тиреоидэктомия. В обзоре, включавшем 39 случаев ТК, описанных в литературе, и 10 собственных наблюдений, G.H. Sholtz и соавт. [23] сообщают о 10,2% уровне ранней и поздней послеоперационной смертности после экстренной тиреоидэктомии. Авторы рекомендуют проведение оперативного лечения при неэффективности медикаментозного лечения пожилым пациентам при наличии легочной, сердечной либо почечной недостаточности.

Лечение, направленное на ослабление периферического действия тиреоидных гормонов, подразумевает уменьшение адренергических проявлений тиреотоксикоза, ингибирование периферической конверсии T_4 в T_3 и процедуры, направленные на удаление тиреоидных гормонов из кровотока. Высокая эффективность β -адреноблокаторов делает их неза-

менимым компонентом терапии как при неосложненном тиреотоксикозе, так и при ТК. Помимо антиадренергического действия данные препараты обладают слабым ингибирующим влиянием на периферическую конверсию T_4 в T_3 [24].

Наиболее часто назначают пропранолол в дозах, значительно превышающих таковые при обычном тиреотоксикозе, — 60–80 мг каждые 4 ч. Внутривенное введение (начальная доза 0,5–1 мг) следует проводить с большой осторожностью: медленно, с мониторингом сердечной деятельности. Через несколько часов могут быть введены следующие дозы пропранолола — 2–3 мг в течение 10–15 мин [25]. Назначаемые дозировки значительно варьируют в зависимости от клиренса препарата [26]. Особенности ведения пациентов с сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца будут рассмотрены ниже.

Ряд назначаемых при ТК препаратов обладают дополнительным свойством ингибировать периферическую конверсию T_4 в T_3 . К ним относятся, как уже было упомянуто, ПТУ, пропранолол, глюкокортикоиды и ряд рентгеноконтрастных йодсодержащих препаратов, в частности йопромид (Ультравист).

С целью снижения концентрации циркулирующих гормонов в крови применяют перитонеальный диализ и плазмаферез [13, 27]. Эти методы должны применяться при развитии тяжелых побочных реакций на тиреостатики либо при необходимости проведения экстренной тиреоидэктомии. Эффект плазмафереза сохраняется не более 48 ч, затем уровень гормонов вновь возрастает.

Дополнительно с целью снижения концентрации гормонов в системе энтерогепатической циркуляции возможно назначение холестирамина по 4 г 4 раза в сутки [28].

Меры, направленные на предотвращение системной декомпенсации, включают в себя борьбу с гипертермией, дегидратацией, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, а также относительной надпочечниковой недостаточностью.

Гипертермию купируют жаропонижающими средствами, препарат выбора — парацетамол. Введение салицилатов (салициламид, аспирин) противопоказано, поскольку последние способствуют высвобождению тиреоидных гормонов из связи с белком, увеличивая их свободную фракцию. Также применяется наружное охлаждение: обтирание спиртом, охлаждающие одеяла.

С целью предотвращения сосудистого коллапса и шока пациенты с ТК требуют обязательного возмещения потерянной жидкости (вследствие гипертермии, потоотделения, рвоты, диареи). Потребность в последней обычно составляет 3–5 л в сутки. Осторожность следует соблюдать у пациентов с сер-

дечной недостаточностью. Внутривенное введение 5–10% раствора декстрозы и при необходимости электролитов позволяет восстановить запасы гликогена в печени, купировать гиперкальциемию, наблюдаемую у некоторых пациентов. Обязательно должен быть восполнен недостаток витаминов, в первую очередь тиамин, повышенный клиренс которых может наблюдаться при тиреотоксикозе.

Лечение сердечно-сосудистых проявлений ТК — нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности включает в себя назначение антиаритмических препаратов, вазодилататоров и диуретиков. Несмотря на современные возможности реанимационных отделений, лечение сердечной недостаточности при ТК сопряжено со многими трудностями. Показано обязательное мониторирование центральной гемодинамики, анализ действия каждого из назначаемых препаратов на метаболизм тиреоидных гормонов.

β -блокаторы остаются основным компонентом терапии, однако существует ряд исключений. Пропранолол, как и другие неселективные β -адреноблокаторы, противопоказан при отягощенном анамнезе по бронхиальной астме, обструктивной болезни легких. В этих случаях препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов, селективные β -блокаторы, резерпин. Описаны случаи остановки сердца и дыхания на фоне введения пропранолола при ТК [29], что подчеркивает необходимость наблюдения за данной группой пациентов в условиях реанимационного отделения.

В последние годы накоплено большое количество данных об эффективности как при неосложненном тиреотоксикозе, так и при ТК β_1 -селективного адреноблокатора эсмолола. Последний обладает рядом преимуществ по сравнению с пропранололом: отсутствие риска бронхоспазма, а также более короткий период полувыведения ($T_{1/2}$ — 9 мин, у пропранолола — 2,5 ч). Это позволяет поминутно титровать препарат [30]. Нагрузочная доза эсмолола составляет 250–500 мкг/кг, с последующей титрацией 50–100 мкг/кг/мин в зависимости от эффекта [30].

При невозможности применения β -адреноблокаторов применяют симпатолитики, в частности резерпин (0,25–0,5 мг внутрь каждые 4 ч либо парентерально 1 мл 0,25% раствора в/м каждые 6–8 ч). Последний может оказывать тормозящее влияние на центральную нервную систему.

Также необходимо учитывать следующие особенности препаратов, рутинно назначаемых при сердечной недостаточности и нарушениях ритма сердца. Высокие дозы фуросемида ингибируют связывание T_4 и T_3 с ТСГ, увеличивая свободную фракцию гормонов. Блокаторы кальциевых каналов могут приводить к резкому падению периферического сосуди-

стого сопротивления с риском развития тяжелой гипотонии [31]. Что касается дигоксина, в большинстве случаев его дозировки при ТК превосходят назначаемые у пациентов без тиреотоксикоза, предположительно за счет более быстрого клиренса препарата [31]. Однако назначение последнего требует тщательного мониторинга сывороточной концентрации препарата по мере компенсации ТК с целью предотвращения дигиталисной интоксикации.

Меры, направленные на предотвращение системной декомпенсации, включают в себя купирование относительной надпочечниковой недостаточности. Глюкокортикоиды при ТК применяли эмпирически с 1950-х гг. [1]. Позднее при исследовании уровня кортизола в крови был выявлен относительно более низкий его уровень при ТК по сравнению с другими критическими состояниями [32]. Помимо этого глюкокортикоиды обладают ингибирующим действием на периферическую конверсию T_4 в T_3 . Далее было доказано их положительное влияние на выживаемость при данном состоянии [32]. Препаратом выбора является гидрокортизон, назначаемый парентерально в нагрузочной дозе 300 мг, с последующим введением 100 мг каждые 8 ч в течение нескольких дней в зависимости от динамики состояния пациента.

Лечение, направленное на провоцирующий фактор, является обязательным компонентом терапии ТК. При предшествовавшем хирургическом лечении, родах, отмене тиреостатиков, РИТ провоцирующий фактор очевиден. В случае скрытой инфекции могут возникнуть трудности в ее диагностике, так как лихорадка и лейкоцитоз могут быть проявлениями самого ТК [33]. По этой причине всем пациентам с фебрильной лихорадкой показано проведение бактериологических посевов крови, мокроты и мочи. Профилактическое использование антибиотиков широкого спектра действия при отсутствии других признаков инфекционного процесса не рекомендуется. В случае гипогликемии, диабетического кетоацидоза, инсульта, тромбоэмболии легочной артерии применяются стандартные схемы лечения данных состояний. При нарушениях сознания, невозможности сбора анамнеза показано исключение вышеперечисленных провоцирующих факторов. Однако у 25–43% пациентов последний выявить так и не удастся [1, 4, 32].

Профилактика

Профилактика развития ТК подразумевает более тщательное внимание к состоянию пациента с тиреотоксикозом при присоединении сопутствующих заболеваний. При необходимости требуется проведение дополнительных обследований с целью исклю-

чения признаков системной декомпенсации. Бесспорно, что при наличии тиреотоксикоза проведение любых хирургических вмешательств должно быть отложено до достижения эутиреоза.

В случае непереносимости тиреостатиков и необходимости экстренной тиреоидэктомии показано проведение быстрой подготовки всеми доступными методами. Один из возможных алгоритмов, предложенный R.W. Langley и соавт., подразумевает подготовку в течение 5–10 дней и включает в себя назначение пропранолола 60 мг 2 раза в день перорально, дексаметазона 2 мг 4 раза в день внутривенно, хлестирамина 4 г 4 раза в день перорально, насыщенного раствора йодида калия 2 капли 3 раза в день перорально [28].

Радиойодтерапия является безопасным методом лечения, однако описаны случаи ТК после ее проведения не только при наличии тиреотоксикоза, но и у пациента с метастазами высокодифференцированного рака щитовидной железы [1]. По этой причине у пациентов с дополнительными факторами риска ТК, такими как пожилой возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии, требуется обязательная подготовка тиреостатиками перед РИТ [17, 34]. Отмена препарата возможна за 3–5 дней до процедуры радиоблокации [34]. Также целесообразно назначение β -блокаторов перед и после проведения РИТ. Следует рассматривать возможность повторного назначения тиреостатиков через 3–7 дней после РИТ с постепенным снижением дозы в течение 4–6 нед [17].

Клинический случай

Пациент М., 26 лет был госпитализирован в одну из клинических больниц города Москвы по экстренным показаниям с входящим диагнозом: состояние после повторного генерализованного эпилептического припадка. Энцефалит? Пищевая интоксикация.

Из анамнеза: считает себя больным в течение 5 дней, когда после употребления полуфабриката из супермаркета в течение суток беспокоила диарея, отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр. За медицинской помощью не обращался, принимал симптоматическую терапию. Далее на протяжении 4 дней отмечалась головная боль, заторможенность, ходил на работу, принимал анальгетики.

Ночью и утром накануне госпитализации у пациента впервые в жизни развились два эпизода генерализованных судорог, вслед за которыми в течение нескольких минут сохранялась спутанность сознания. Осмотрен неврологом, инфекционистом, терапевтом одной из частных клиник города, рекомендована госпитализация в неврологическое отделение.

При поступлении в клинику рост 182 см, вес 96 кг, индекс массы тела 26,98 кг/м². Температура тела 36,8 °С.

Кожные покровы без особенностей. Гемодинамические показатели стабильные (артериальное давление (АД) 130/78 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд/мин). В неврологическом статусе отмечалась некоторая заторможенность, легкая дизартрия. В приемном отделении – однократная рвота. Состояние было расценено как среднетяжелое, однако пациент был госпитализирован в реанимационное отделение неврологического профиля, где ему проводилась противосудорожная, инфузионно-корректирующая, гастропротективная терапия; профилактика тромботических осложнений, комплексный гемодинамический и лабораторный мониторинг.

По результатам общеклинических обследований отмечалось незначительное повышение тощаковой глюкозы до 6,6 ммоль/л, миоглобина до 150 нг/мл (0–70), С-реактивного белка до 13,3 мг/л (0–5) и общей креатинкиназы до 237,1 ед/л (24–195). При контроле гемодинамических показателей – тахикардия до 93–101 уд/мин. При поступлении были проведены люмбальная пункция, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, электроэнцефалография, по результатам которых патологических изменений выявлено не было.

Через 2 дня пациент был переведен в неврологическое отделение, где продолжалась противосудорожная терапия, а также профилактика тромботических осложнений (клексан 0,4 мг в сутки). По результатам дополнительных инструментальных методов обследования (эхокардиография, эзофагогастродуоденоскопия) патологических изменений выявлено не было.

Также были исследованы тиреоидные гормоны, выявлен манифестный тиреотоксикоз: ТТГ 0,00 $\mu\text{IU/mL}$, св. T_4 3,69 ng/dL (0,7–1,48), св. T_3 15,73 pg/mL (1,71–3,71). По данным УЗИ щитовидной железы общий объем составил 29,3 мл; структура диффузно неоднородная, смешанной экзогенности, кровоток усилен. Эндокринологом состояние расценено как тиреотоксикоз средней степени тяжести вследствие болезни Грейвса. Рекомендован прием среднетерапевтических дозировок тиреостатиков и β -блокаторов: тирозол 10 мг 3 таб в сутки, анаприлин 10 мг 3–4 раза в сутки.

Необходимо отметить, что уже на момент госпитализации согласно как шкале BWSS, так и шкале Японской тиреоидологической ассоциации пациент попадал под критерий ТК и требовал неотложного начала поликомпонентной терапии, направленной на борьбу с тиреотоксикозом.

На четвертый день от момента госпитализации у пациента возникли жалобы на головную боль, тошноту, слабость, парциальный тонический припадок в левой кисти с дальнейшим развитием генерализованного судорожного припадка.

Пациент экстренно переведен в отделение нейрореанимации. При осмотре отмечалось повышение температуры тела до 38 °С. Признаки поражения лобно-теменных

отделов правого полушария в виде расторможенно-эйфорического поведения, моторная апраксия в левой руке, элементы геминиглекта слева. По результатам МРТ были выявлены патологические зоны в верхних отделах лобно-теменных областей, что по рекомендации специалистов МРТ требовало проведения дифференциальной диагностики острого диссеминированного энцефаломиелита, вирусного энцефалита, ишемических изменений. Помимо этого были выявлены МРТ-признаки тромбоза левого поперечного и левого сигмовидного синусов.

Через несколько часов состояние пациента резко ухудшилось. Уровень сознания – оглушение. Отмечался выраженный гипергидроз, лихорадка до 39 °С; тахикардия до 135 уд/мин, экстрасистолия по типу тригемении с тенденцией к артериальной гипертензии (АД 150–159/80–95 мм рт. ст.); дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений 23 в минуту. Диурез адекватен проводимой инфузионной терапии. На протяжении нескольких часов отмечались повторные парциальные припадки со вторичной генерализацией, не купируемые противосудорожными препаратами. В перерывах между припадками отмечались насильственные нецеленаправленные движения в конечностях по типу хорей. Проводилась инсuffляция увлажненного кислорода.

На тот момент было предположено наличие ТК. Скорректирована инфузионная терапия, увеличены дозы тиреостатиков (тирозол 80 мг в сутки), β -блокаторов (анаприлин 80 мг в сутки), клексана до 0,8 мг в сутки, добавлены глюкокортикоиды (дексаксон 16 мг в сутки), кардиомагнил, седативная терапия (пропofол, дексдор). Помимо этого был выявлен тяжелый дефицит тиамина, что требовало дифференциальной диагностики с энцефалопатией Гайе–Вернике (острое или подострое поражение среднего мозга и гипоталамуса вследствие дефицита витамина B_1). Назначен тиамин 600 мг в сутки. Повторная серия генерализованных судорожных припадков потребовала проведения более глубокой медикаментозной седации, перевода на искусственную вентиляцию легких.

Через двое суток медикаментозная седация была успешно прекращена, пациент экстубирован. При неврологическом осмотре отмечался парез в левой руке до 2 баллов, снижение мышечного тонуса. Сохранялся субфебрилитет. При повторной МРТ – отрицательная динамика, помимо вышеописанных отмечался тромбоз поперечного дурального синуса справа и верхнего сагиттального; луковичи и проксимальной части яремной вены, осложненный двусторонним венозным инсультом лобных долей с участками геморрагического пропитывания в правой лобной доле. По данным КТ головного мозга: зона отека в правой лобной доле с геморрагической трансформацией. Гипертензивность синусов.

Совместно с нейрохирургом принято решение о проведении постоянной инфузии гепарина как единственного доказанного эффективного метода лечения церебрального

венозного тромбоза в остром периоде. Проведение тромболитической терапии, в том числе и локально трансвенозно, могло привести к формированию и прогрессированию внутричерепной гематомы, с резко ограниченными хирургическими возможностями для ее эвакуации.

Помимо этого по данным КТ грудной клетки была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. Начата антибиотикотерапия. Состояние пациента стабилизировалось, переведен в неврологическое отделение, где находился на протяжении 14 дней. Продолжалась терапия тирозолом, анаприлином с постепенным снижением дозы, комплексная противосудорожная терапия, вводился клексан, проводились комплексные реабилитационные мероприятия. В течение этого периода отмечался постепенный регресс неврологической симптоматики. На момент выписки последняя практически полностью отсутствовала. По данным общего анализа крови была выявлена тенденция к лейкопении до $2,7 \times 10^9/\text{л}$. Снижению количества лейкоцитов помимо тирозола могли способствовать противосудорожные препараты (кепра, финлепсин).

Окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: болезнь Грейвса (V 29,3 мл). Тиреотоксикоз тяжелого течения, с развитием тиреотоксического криза от 14.08.2014. Осложнения: ишемический инсульт вследствие тромбоза внутричерепных венозных синусов (сигмовидного и поперечного синусов слева, поперечного синуса справа, верхнего сагиттального синуса, луковичи и проксимальных отделов левой яремной вены) с формированием инфарктов в корковосубкортикальных отделах правой лобной доли и вдоль прецентральной извилины, в области прецентральной борозды слева, с геморрагической трансформацией в правой лобной области. Симптоматическая парциальная эпилепсия. Выраженный левосторонний гемипарез.

Были даны рекомендации продолжить тиреостатическую, противосудорожную, антикоагулянтную терапию, а также прием β -блокаторов под контролем пульса. Был проведен полный спектр обследований с целью исключения наследственных тромбофилий (антитромбин, протеин С, протеин S, V фактор Лейдена, исключена мутация протромбина G20210A, наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину, к β -2-гликопротеину-1).

Далее пациент был направлен на терапию радиоактивным йодом. Последняя была проведена двухэтапно (270 МБк и 900 МБк I^{131}) с целью уменьшения степени возрастания уровня тиреоидных гормонов; достигнуто состояние гипотиреоза. Пациент перенес лечение удовлетворительно, в настоящее время ведет активный образ жизни, продолжает трудовую деятельность.

Заключение

Приведенный клинический случай подчеркивает многообразие проявлений ТК, необходимость осведомленности специалистов различного профиля, и в первую очередь эндокринологов, о вариантах тече-

ния данного состояния. Тиреотоксический криз является жизнеугрожающим, к счастью редко встречающимся состоянием. Но помнить о нем необходимо каждый раз, когда к вам на прием приходит пациент с тиреотоксикозом, более комплексно подходить к оценке его состояния, не ограничиваясь контролем ЧСС, оценкой общего и биохимического анализов крови.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие скрытого или явного конфликта интересов в отношении данной статьи.

Список литературы

1. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1993;22:263-277.
2. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic Criteria, Clinical Features, and Incidence of Thyroid Storm Based on Nationwide Surveys. *Thyroid*. 2012;22(7):661-679. doi: 10.1089/thy.2011.0334.
3. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4549-4558. doi: 10.1210/jc.2012-2802.
4. Nelson NC, Becker WF. Thyroid Crisis. *Ann Surg*. 1969;170(2):263-273. doi: 10.1097/00000658-196908000-00016.
5. Grossman A, Waldstein SS. Apathetic thyroid storm in a 10-year-old child. *Pediatrics*. 1961;28:447-451.
6. Lahey FH. Apathetic Thyroidism. *Ann Surg*. 1931;93(5):1026-1030. doi: 10.1097/00000658-193105000-00008.
7. Howton JC. Thyroid storm presenting as coma. *Ann Emerg Med*. 1988;17(4):343-345. doi: 10.1016/s0196-0644(88)80777-7.
8. Safe AF, Griffiths KD, Maxwell RT. Thyrotoxic crisis presenting as status epilepticus. *Postgrad Med J*. 1990;66(772):150-152. doi: 10.1136/pgmj.66.772.150.
9. Jarrett DR, Hansell DM, Zeegen R. Thyroid crisis complicated by cerebral infarction. *Br J Clin Pract*. 1987;41:671-673.
10. Parker KI, Loftley A, Charles C, Hermayer K. A case of apathetic thyroid storm with resultant hyperthyroidism-induced hypercalcemia. *Am J Med Sci*. 2013;346(4):338-340. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31828ffcbcc.
11. Cansler CL, Latham JA, Brown PM, et al. Duodenal Obstruction in Thyroid Storm. *South Med J*. 1997;90(11):1143-1146. doi: 10.1097/00007611-199711000-00018.
12. Bennett WR, Huston DP. Rhabdomyolysis in thyroid storm. *Am J Med*. 1984;77(4):733-735. doi: 10.1016/0002-9343(84)90375-9.
13. Ashkar FS. Thyroid Storm Treatment With Blood Exchange and Plasmapheresis. *JAMA*. 1970;214(7):1275. doi: 10.1001/jama.1970.03180070041007.
14. Mackin JF, Canary JJ, Pittman CS. Thyroid Storm and Its Management. *N Engl J Med*. 1974;291(26):1396-1398. doi: 10.1056/nejm197412262912607.
15. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in Thyroid Function in Patients with Systemic Illness: The "Euthyroid Sick Syndrome"*. *Endocr Rev*. 1982;3(2):164-217. doi: 10.1210/edrv-3-2-164.

16. Ghobrial MW, Ruby EB. Coma and Thyroid Storm in Apathetic Thyrotoxicosis. *South Med J*. 2002;95(5):552-554. doi: 10.1097/00007611-200295050-00020.
17. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417.
18. Hodak SP, Huang C, Clarke D, et al. Intravenous Methimazole in the Treatment of Refractory Hyperthyroidism. *Thyroid*. 2006;16(7):691-695. doi: 10.1089/thy.2006.16.691.
19. Nabil N, Miner DJ, Amatrudaf JM. Methimazole: An Alternative Route of Administration*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(1):180-181. doi: 10.1210/jcem-54-1-180.
20. Alfadhli E, Gianoukakis AG. Management of Severe Thyrotoxicosis When the Gastrointestinal Tract Is Compromised. *Thyroid*. 2011;21(3):215-220. doi: 10.1089/thy.2010.0159.
21. Myung Park J, Seok Lee I, Young Kang J, et al. Acute esophageal and gastric injury: Complication of Lugol's solution. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(1):135-137. doi: 10.1080/00365520600825141.
22. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and Thyroid Storm. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2006;35(4):663-686. doi: 10.1016/j.ecl.2006.09.008.
23. Scholz GH, Hagemann E, Arkenau C, et al. Is There a Place for Thyroidectomy in Older Patients with Thyrotoxic Storm and Cardiorespiratory Failure? *Thyroid*. 2003;13(10):933-940. doi: 10.1089/105072503322511337.
24. Mintz GUY, Pizzarello ROY, Klein I. Enhanced Left Ventricular Diastolic Function in Hyperthyroidism: Noninvasive Assessment and Response to Treatment*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(1):146-150. doi: 10.1210/jcem-73-1-146.
25. Das G. Treatment of Thyrotoxic Storm with Intravenous Administration of Propranolol. *Ann Intern Med*. 1969;70(5):985. doi: 10.7326/0003-4819-70-5-985.
26. Shenfield GM. Influence of Thyroid Dysfunction on Drug Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1981;6(4):275-297. doi: 10.2165/00003088-198106040-00003.
27. Jha S, Waghdhare S, Reddi R, Bhattacharya P. Thyroid Storm Due to Inappropriate Administration of a Compounded Thyroid Hormone Preparation Successfully Treated with Plasmapheresis. *Thyroid*. 2012;22(12):1283-1286. doi: 10.1089/thy.2011.0353.
28. Langley RW, Burch HB. Perioperative management of the thyrotoxic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(2):519-534. doi: 10.1016/s0889-8529(03)00010-0.
29. Dalan R, Leow MK. Cardiovascular collapse associated with beta blockade in thyroid storm. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115(6):392-396. doi: 10.1055/s-2007-971065.
30. Duggal J, Singh S, Kuchinic P, et al. Utility of esmolol in thyroid crisis. *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13(3):e292-295.
31. Fadel BM, Ellahham S, Lindsay J, et al. Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol*. 2000;23(6):402-408. doi: 10.1002/clc.4960230605.
32. Mazzaferri EL. Thyroid Storm. *Arch Intern Med*. 1969;124(6):684. doi: 10.1001/archinte.1969.00300220036006.
33. Urbanic RC, Mazzaferri EL. Thyrotoxic crisis and myxedema coma. *Heart Lung*. 1978;7(3):435-447.
34. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, et al. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3016-3021. doi: 10.1210/jcem.86.7.7639.

Газизова Дарья Олеговна — кандидат мед. наук, эндокринолог ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация. **Васичкин Сергей Викторович** — врач-невролог отделения неврологии для больных с ОНМК ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация. **Харкенин Павел Олегович** — заведующий отделением нейрореанимации ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация. **Фомин Дмитрий Кириллович** — доктор мед. наук, руководитель клиники ядерной медицины ФГБУ "Российский научный центр рентгено-радиологии" Минздрава России, Москва, Российская Федерация. **Чупина Любовь Петровна** — кандидат мед. наук, врач-невролог отделения неврологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация. **Кожокару Анжела Борисовна** — кандидат мед. наук, врач-невролог отделения клинической нейрофизиологии неврологического центра ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация. **Шевченко Наталья Сергеевна** — заведующая отделением неврологии для больных с ОНМК ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Газизова Дарья Олеговна — e-mail: daria.gazizova@gmail.com