

В.В. Фадеев

**Заболевания
щитовидной железы
в регионе легкого
йодного дефицита**

**эпидемиология
диагностика
лечение**

**ВИДАР
Москва, 2005**

УДК 616.441-02
ББК Р 415.12
Ф 15

В.В. Фадеев

Ф 15 Заболевания щитовидной железы в регионе лёгкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. — М.: Издательский дом Видар-М, 2005. — 240 с., ил.
ISBN 5-88429-086-1

Книга является научной монографией, посвященной широким вопросам заболеваний щитовидной железы (гипотиреоз, тиреотоксикоз, аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб, заболевания щитовидной железы во время беременности). В ней представлены результаты серии клинических и эпидемиологических исследований, которые были проведены при непосредственном участии автора. Полученные данные обсуждаются и анализируются с привлечением обширного литературного материала, представляющего основные тенденции современной клинической тиреоидологии.

Книга, в первую очередь, адресована эндокринологам-клиницистам, занимающимся научной работой в области патологии щитовидной железы. Кроме того, она может быть интересна аспирантам, докторантам, практическим эндокринологам и врачам других специальностей.

ББК Р 415.12
УДК 616.441-02

ISBN 5-88429-086-1

© Фадеев В.В., 2005.

© Издательский дом Видар-М, 2005 г.

Оглавление

Предисловие	6
Список сокращений	9
Глава 1. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита	10
1.1. Йододефицитные тиреопатии	11
1.2. Аутоиммунные заболевания ЩЖ	12
1.3. Тиреотоксикоз	14
1.4. Гипотиреоз	16
1.5. Заболевания ЩЖ и беременность	17
Глава 2. Клиническая эпидемиология заболеваний щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита	19
2.1. Среди женщин репродуктивного возраста	19
2.1.1. Функция ЩЖ и носительство антител к пероксидазе тироцитов (АТ-ТПО)	20
2.1.2. Зоб и узловые образования	20
2.2. В старшей возрастной группе	21
2.2.1. Нарушения функции ЩЖ	24
2.2.2. АТ-ЩЖ	26
2.2.3. Общие закономерности изменения функции ЩЖ	29
2.2.4. Зоб и узловые образования	31
2.2.5. Патология ЩЖ и основные соматические заболевания	34
2.3. По данным аутопсийных исследований	37
2.3.1. Макроскопические изменения	39
2.3.2. Узловые образования	41
2.3.3. Зобные, атрофические и рубцовые изменения	43
2.3.4. Аденомы	46
2.3.5. Рак ЩЖ	46
2.3.6. АИТ и лимфоидная инфильтрация	49
2.3.7. Кисты	51
2.3.8. Изменения ЩЖ и основные причины смерти	51
2.4. Этиологическая структура узлового зоба по данным цитологического исследования	54
Глава 3. Тиреотоксикоз	60
3.1. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба	60

3.1.1. Сравнительный анализ методов определения ТВII и их дифференциально-диагностическое значение	62
3.1.2. Классические АТ-ЩЖ и их роль в дифференциальной диагностике БГ и ФА	65
3.1.3. Клинические данные в дифференциальной диагностике БГ и ФА	68
3.1.4. Этиологическая структура токсического зоба	71
3.2. Отдаленные результаты консервативного и хирургического лечения токсического зоба	73
3.2.1. Консервативное лечение БГ	74
3.2.2. Оперативное лечение токсического зоба	82
3.3. Терапия радиоактивным ¹³¹ I	85
3.3.1. Этиология тиреотоксикоза	87
3.3.2. Другие предикторы отдаленного результата лечения	89
3.3.3. Наблюдение после терапии радиоактивным ¹³¹ I	94
Глава 4. Патоморфоз йододефицитной патологии щитовидной железы	97
Глава 5. Гипотиреоз	103
5.1. Клиническая структура	103
5.2. Оценка адекватности компенсации гипотиреоза	105
5.3. Заместительная терапия: монотерапия L-T ₄ и комбинированная терапия L-T ₄ + L-T ₃	109
5.3.1. Уровень ТТГ и тиреоидных гормонов на фоне заместительной терапии первичного гипотиреоза	110
5.3.2. Сравнение эффективности монотерапии L-T ₄ и комбинированной терапии L-T ₄ + L-T ₃ при первичном гипотиреозе	116
5.4. Заместительная терапия L-T ₄ при СГ у пациентов с ИБС	128
5.4.1. Показатели функции ЩЖ и их динамика на фоне заместительной терапии L-T ₄	131
5.4.2. Состояние липидного обмена у пациентов с СГ и его динамика	131
5.4.3. Функция миокарда у пациентов с ИБС и СГ и ее динамика на фоне заместительной терапии L-T ₄	138
5.4.4. Анализ холтеровского мониторирования ЭКГ	142
5.4.5. Нежелательные эффекты заместительной терапии L-T ₄	144
Глава 6. Аутоиммунный тиреоидит в регионе легкого йодного дефицита: физиологические дозы йода у носителей АТ-ТПО	147
6.1. Динамика функции ЩЖ	149
6.2. Динамика объема ЩЖ	150

Глава 7. Заболевания щитовидной железы	
во время беременности	154
7.1. Функциональное состояние ЩЖ	
у беременных женщин в условиях легкого йодного дефицита	154
7.1.1. Функция ЩЖ у беременных без тиреоидной патологии	155
7.1.2. Динамика объема ЩЖ	
у беременных без тиреоидной патологии	155
7.1.3. Функция ЩЖ у беременных с различными формами зоба	157
7.1.4. Динамика объема ЩЖ у беременных с зобом	159
7.1.5. Узловые образования ЩЖ	160
7.1.6. Динамика объема ЩЖ в послеродовом периоде	160
7.2. Функциональное состояние ЩЖ у беременных женщин – носительниц АТ-ТПО	162
7.2.1. Функция ЩЖ у беременных с АТ-ТПО	164
7.2.2. Предикторы гестационной гипотироксинемии	168
7.2.3. Риск невынашивания беременности у женщин с АТ-ТПО	170
7.2.4. Развитие новорожденных от женщин с АТ-ТПО	171
7.3. Диагностика и лечение гипотиреоза во время беременности: описание 50 наблюдений	174
7.3.1. Этиология и первичная диагностика гипотиреоза у беременных	174
7.3.2. Заместительная терапия гипотиреоза у беременных	177
7.3.3. Исходы беременности у женщин с гипотиреозом	179
7.4. БГ во время беременности: диагностика, лечение, физическое и психическое развитие детей	182
7.4.1. Диагностика	184
7.4.2. Тиреостатическая терапия	185
7.4.3. Состояние здоровья детей	187
Глава 8. Классификация заболеваний щитовидной железы	190
8.1. Функциональная классификация	192
8.2. Этиологическая классификация	194
Заключение	200
Приложения	211
Приложение I: методы проведенных исследований	211
Приложение II: публикации результатов проведенных исследований	217
Приложение III: клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов	219
Список литературы	228

Предисловие

Заболевания щитовидной железы в настоящее время по своей распространенности занимают первое место в структуре эндокринной патологии и на их долю приходится большая часть обращений к эндокринологу, в связи с чем актуальность обсуждаемых в этой книге проблем сомнений не вызывает.

Последние десятилетия ознаменованы широким внедрением в клиническую практику современных инструментальных и лабораторных методов, позволяющих выявлять весьма незначительные изменения структуры и функции щитовидной железы, клиническое значение которых с учетом данных длительных проспективных исследований далеко не всегда очевидно. Наряду с этим успехи фундаментальных исследований существенно расширили наши представления об этиологии и патогенезе большинства заболеваний щитовидной железы. В частности, в последние несколько десятилетий на более современном методологическом уровне были представлены критерии эпидемиологической оценки напряженности йодного дефицита и сформулирована концепция йододефицитных заболеваний, в соответствии с которой вся территория Российской Федерации отнесена к регионам преимущественно легкого и умеренного йодного дефицита. Было конкретизировано и объективизировано само понятие «зоб». Диагностика зоба стала базироваться на определении объема щитовидной железы методом ультразвуковых исследований. В результате в настоящее время тиреологией и эпидемиологией создана мощная фундаментальная база, требующая клинической интерпретации.

Уникальность заболеваний щитовидной железы заключается в том, что распространенность, этиологическая структура, особенности клинических проявлений и прогноз большинства из них могут существенно отличаться в регионах с разным потреблением йода. В связи с этим весьма актуальным представляется проведение исследований, которые уже выполнялись в регионах с йодным дефицитом другой степени тяжести, с целью выяснения того, сохраняются ли полученные в них закономерности и можно ли их экстраполировать на собственную клиническую практику в полной мере.

Не меньшее влияние на современное состояние клинической тиреологии оказала разработка методологической концепции доказательной медицины, на основании которой были пересмотрены многие положения клинической практики, которые в прошлом казались незыблемыми. Так, по

данным базы данных Medline, с 1980 по 2003 г. в области патологии щитовидной железы опубликованы результаты около 500 рандомизированных контролируемых исследований, которые позволили существенно изменить традиционное отношение ко многим аспектам тиреоидной патологии.

Данная книга существенно отличается от предыдущих публикаций, посвященных проблемам тиреоидной патологии, одним из авторов которых являюсь и я. Ее основное отличие в том, что это не практическое руководство, а научная монография, в которой подробно представлены результаты исследований, проведенных на кафедре эндокринологии Московской медицинской академии (ММА им. И.М. Сеченова) под руководством академика РАН и РАМН, Главного эндокринолога РФ, директора Эндокринологического научного центра РАМН И.И. Дедова. Материал изложен так, что на протяжении всей книги собственные данные обсуждаются в контексте данных литературы последних лет. Мы не претендуем на систематичность и глубину освещения отдельных проблем, поскольку цель этой книги – представление результатов проведенных нами исследований.

Что касается работ, обсуждаемых в этой книге, то они были выполнены в 1999–2004 гг. на кафедре эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова. Залогом осуществления всех без исключения проектов явились всесторонняя личная поддержка академика РАН и РАМН И.И. Дедова, а также идейное и практическое руководство профессора, член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко. Представленные материалы легли в основу докторской диссертации автора этой книги, а также 6 кандидатских диссертаций (С.В. Лесникова – заболевания щитовидной железы во время беременности; Т.Б. Моргунова – сравнительная характеристика заместительной терапия гипотиреоза L-T₄ и комбинированная терапия L-T₄ + L-T₃; Ю.П. Сыч – субклинический гипотиреоз и ИБС; И.И. Бузиашвили – катамнез токсического зоба и терапия ¹³¹I; С.М. Захарова – заболевания щитовидной железы в старшей возрастной группе; Н.А. Абрамова – антитела к рецептору ТТГ в диагностике болезни Грейвса).

Хотелось бы выразить благодарность Т.Ф. Брехуненко – заведующей отделением эндокринологии клиники эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова, на базе которого выполнены клинические фрагменты исследования, Н.Д. Петровой, выполнившей большую часть ультразвуковых исследований, руководителю Московского центра патолого-анатомических исследований, главному патологоанатому Москвы профессору О.В. Зайратьянцу, благодаря которому был осуществлён патолого-анатомический проект. Большая часть гормональных исследований была выполнена в гормональной лаборатории клиники акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова под руководством Е.П. Гителя. Отдельно хотелось бы поблагодарить врача этой лаборатории Д.С. Галиулину.

Проект по терапии токсического зоба ¹³¹I был выполнен при непосредственном участии докторов П.И. Гарбузова и Т.Н. Гусевой отделения радиохирургического лечения открытыми нуклидами (заведующий Б.Я. Дроздовский) Медицинского радиологического центра РАМН (Обнинск). Часть

проекта, посвященного изучению заболеваний щитовидной железы во время беременности, выполнен на базе женской консультации № 23 Москвы (главный врач М.В. Духанина).

Хотелось бы поблагодарить также сотрудников Эндокринологического научного центра РАМН В.Э. Ванушко и А.М. Артемову (проект по изучению эпидемиологии тиреоидной патологии у пожилых пациентов); директора клиники кардиологии ММА им. И.М. Сеченова профессора А.Л. Сыркина, В.Ю. Калашникова (проект по изучению заместительной терапии субклинического гипотиреоза у пациентов с ишемической болезнью сердца); сотрудника Научного центра психического здоровья РАМН кандидата медицинских наук М.А. Бемянчикову (обследование детей, рожденных от матерей, получавших на протяжении беременности тиреостатическую терапию).

Автор благодарен фармацевтическим компаниям «Берлин-Хеми Группа Менарини» и «Никомед» за финансовую поддержку части проектов. Проект по изучению диагностического значения определения антител к рецептору тиреотронного гормона частично финансирован за счет гранта Министерства промышленности, науки и технологий РФ (контракт № 43.004.1.1.2532).

Эта книга в первую очередь адресована эндокринологам и всем интересующимся эндокринной патологией и заболеваниями щитовидной железы, и ориентирующимся в основах диагностики и лечения патологии щитовидной железы. Автор будет благодарен за все критические замечания в адрес книги и надеется, что она внесет свой вклад в повышение уровня медицинской помощи пациентам с заболеваниями эндокринной системы.

Июнь 2005 г.

Список сокращений

- АТ-ТПО** – антитела к пероксидазе тирочитов
АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона
АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину
АТ-ЩЖ – антитела к щитовидной железе
Апо А-1 – аполипопротеин А-1
Апо В-1 – аполипопротеин В-1
АРФ – аутокринные ростовые факторы
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
БГ – болезнь Грейвса
ДПИД – дезоксипиридинолин
ДЭЗ – диффузный эутиреоидный зоб
СІ 95% – 95% доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа
ТВII – иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ
ИФА – иммуноферментный анализ
ЙДЗ – йододефицитные заболевания
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КПЗ – коллоидный пролиферирующий зоб
КДО – конечный диастолический объем
Q – критерий Данна
q – критерий Ньюмена-Кейлса
Н – критерий Крускала-Уоллиса
Т – критерий Манна-Уитни
r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена
t – критерий Стьюдента
W – критерий Уилкоксона
F – критерий Фридмана
P – точный критерий Фишера
 χ^2 – критерий хи-квадрат
SW – критерий Шапиро-Уилка
L-T₄ (L-T₃) – левотироксин (лиотиронин)
ЛП (a) – липопротеин (a)
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МЙ – медиана йодурии
МПК – минеральная плотность кости
МТЗ – многоузловой токсический зоб
МЭЗ – многоузловой эутиреоидный зоб
ОХС – общий холестерин
ОК – остеокальцин
ОЛИ – очаговая лимфоидная инфильтрация
ПТУ – пропилтиоурацил
РРА – радиорецепторный анализ
СД – сахарный диабет
ft₄(ft₃) – свободный тироксин (трийодтиронин)
СЭЗ – смешанный эутиреоидный зоб
СГ – субклинический гипотиреоз
ТТГ – тиреотропный гормон
T₄ (T₃) – тироксин (трийодтиронин)
ТСГ – тироксинсвязывающий глобулин
ТРГ – тиротропин-релизинг-гормон
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГГ – транзиторный гестационный гипертиреоз
ТГ – триглицериды
УКПЗ – узловой коллоидный пролиферирующий зоб
УЭЗ – узловой эутиреоидный зоб
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФРФ – фактор роста фибробластов
ФВ – фракция выброса
ФА – функциональная автономия
ХГ – хорионический гонадотропин
ЦНС – центральная нервная система
ЩЖ – щитовидная железа
ЭОП – эндокринная офтальмопатия
ЭРФ – эпидермальный ростовой фактор
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия
ЧСС – частота сердечных сокращений

Глава 1. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита

В данной главе кратко обсуждаются особенности формирования и развития йододефицитной и аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ). Изложенное в этой главе не является всеобъемлющим обзором литературы: описываемые здесь основные концепции, в ряде случаев носящие дискуссионный характер, будут рассматриваться на конкретных результатах собственных исследований в последующих главах и обсуждаться в контексте с данными литературы.

Эпидемиология тиреоидной патологии характеризуется уникальной особенностью, проявляющейся не только тем, что она напрямую определяется уровнем потребления йода в той или иной популяции. ЩЖ является органом, который по не вполне понятной причине чаще, чем любые другие, подвержен аутоиммунной патологии. Другими словами, аутоиммунные тиреопатии (болезнь Грейвса – БГ и аутоиммунный тиреоидит – АИТ) являются самой частой аутоиммунной патологией. Таким образом, заболевания, обсуждающиеся в этой книге (аутоиммунные и йододефицитные тиреопатии), относятся к самой распространенной неинфекционной патологии человека. Наконец, очень важно отметить, что два обсуждаемых феномена – уровень потребления йода и аутоиммунное поражение ЩЖ – могут оказывать взаимное влияние друг на друга.

1. По некоторым данным, увеличение потребления йода может индуцировать развитие аутоиммунной патологии ЩЖ (БГ, АИТ), что проявляется в увеличении заболеваемости и более ранней манифестации этих заболеваний [Герасимов Г.А. и др., 1997; Boukis M.A. et al., 1983].

2. Хронический дефицит йода, ведущий к формированию йододефицитных тиреопатий (многоузловой зоб), также сопровождается индукцией аутоиммунных реакций, проявляющихся в увеличении распространенности носительства антител к ЩЖ АТ-ЩЖ и локальной лимфоидной инфильтрации ЩЖ, которые имеют ограниченное клиническое значение, но при этом создают существенные диагностические сложности [Laurberg P. et al., 1998; Okayasu I. et al., 1991].

3. В регионе легкого и умеренного йодного дефицита аутоиммунные (БГ) и йододефицитные (многоузловой токсический зоб – МТЗ) тиреопатии являются двумя основными причинами тиреотоксикоза в отличие от регионов с нормальным потреблением йода, где абсолютно доминирует БГ [Laurberg P. et al., 1991].

4. В регионе йодного дефицита представлен более широкий спектр тиреодной патологии в целом, обуславливающий ряд клинических сложностей:
- возможное сочетание аутоиммунных и йододефицитных (ЙДЗ) заболеваний у одного и того же пациента [Кандрор В.И., 1988];
 - сложности дифференциальной диагностики диффузного зоба (эндемический зоб, гипертрофический вариант АИТ);
 - сложности дифференциальной диагностики при синдроме тиреотоксикоза у пожилых пациентов.

1.1. Йододефицитные тиреопатии

Уровень потребления йода является определяющим фактором эпидемиологии заболеваний ЩЖ и их нозологической структуры, при этом последняя будет существенным образом зависеть от тяжести йодного дефицита (табл. 1), а спектр ЙДЗ может варьировать от йододефицитного гипотиреоза до тиреотоксикоза при функциональной автономии (ФА) ЩЖ.

Вопреки традиционным представлениям, если рассматривать все ЙДЗ в любых регионах мира, йодный дефицит относительно редко обуславливает развитие гипотиреоза в современном понимании этого термина (повышенный уровень тиреотропного гормона – ТТГ, сниженный – свободного тироксина – fT_4). Гипотиреоз потенциально может развиваться только при тяжелом и длительно существующем йодном дефиците, что наблюдается лишь в отдельных регионах, **но никак не при легком йодном дефиците**. В условиях тяжелого, а с некоторым допущением умеренного йодного дефицита гипотиреоз с большей вероятностью может развиваться у новорожденных и маленьких детей. Причиной большей чувствительности детей к дефициту йода является сочетание достаточно низкого содержания йода в их ЩЖ с очень высоким уровнем как его интратиреоидного обмена,

Таблица 1. Преимущественный спектр ЙДЗ при различном потреблении йода [Laurberg P. et al., 2001, в модификации]

Йодный дефицит	Медиана йодурии*, мкг/л	Спектр ЙДЗ
Тяжелый	< 25	Пороки развития нервной системы Репродуктивные расстройства Высокая детская смертность Зоб Гипотиреоз
Умеренный	25–60	Транзиторный неонатальный гипотиреоз Снижение IQ Эутиреоидный зоб Тиреотоксикоз в старшей возрастной группе
Легкий	60–120	Эутиреоидный зоб Тиреотоксикоз в старшей возрастной группе
Отсутствует	120–220	

* Медиана йодурии – МЙ (экскреции йода с мочой) – основной показатель выраженности йодного дефицита в том или ином регионе; оценивается в репрезентативной группе детей препубертатного возраста.

так и обмена тиреоидных гормонов в целом. У взрослых же йодный дефицит (если он не тяжелый), как правило, не приводит к существенному снижению интратиреоидного содержания йода [Delange F., 1994]. При умеренном и, в меньшей степени при легком йодном дефиците достаточно распространен такой феномен, как транзиторный неонатальный гипотиреоз, который легко корригируется йодной профилактикой у женщин во время беременности [Delange F., 2001]. В ряде исследований показано, что и умеренный йодный дефицит может сопровождаться некоторыми нарушениями развития центральной нервной системы (ЦНС), что приводит к снижению интеллектуального развития (IQ). Эти изменения имеют ту же природу, что и психическая ретардация у детей, проживающих в условиях тяжелого йодного дефицита [Delange F., 2001].

В регионе легкого йодного дефицита спектр тиреоидной патологии диаметрально различается. Распространенность неонатального транзиторного гипотиреоза в этой ситуации относительно низка, а в постнатальном периоде у детей и особенно у взрослых йододефицитный гипотиреоз **никогда не развивается**, поскольку поступающего в организм йода достаточно для продукции необходимого количества тиреоидных гормонов. Этот факт подтвержден во многих исследованиях, в которых было показано, что уровень ТТГ и T_4 как у детей, так и взрослых не отличается в регионах с нормальным и несколько сниженным потреблением йода [Gutekunst R. et al., 1986]. Тем не менее в условиях легкого йодного дефицита обеспечение организма необходимым количеством тиреоидных гормонов оказывается возможным только за счет гиперстимуляции ЩЖ, которая инициирует гиперпластические процессы (см. главу 4). В результате гиперстимуляции ЩЖ у наиболее предрасположенных лиц развивается зоб – увеличение объема ЩЖ. По мере утяжеления йодного дефицита распространенность зоба в популяции увеличивается. Последующие процессы, происходящие в ЩЖ на фоне ее хронической, продолжающейся десятками лет гиперстимуляции, подробно описаны в главе 4. По сути в дальнейшем происходит закономерное развитие многоузлового эутиреоидного зоба (МЭЗ), а в дальнейшем по мере формирования и декомпенсации ФА ЩЖ – МТЗ. В результате в регионах легкого йодного дефицита повышена распространенность МТЗ, особенно в старшей возрастной группе.

1.2. Аутоиммунные заболевания ЩЖ

Аутоиммунные заболевания ЩЖ представляют собой более сложную научную и клиническую проблему, чем йододефицитные, по крайней мере в связи с тем, что последние достаточно легко (если не принимать во внимание организационную сторону вопроса) предотвратимы. Риск развития аутоиммунной патологии ЩЖ на 80% зависит от генетической предрасположенности. Вклад факторов окружающей среды, обеспечивающих реализацию этой предрасположенности, составляет 20%, [Weetman A.P., 2003]. Распространенность аутоиммунной патологии ЩЖ хоть и не сопоставима с йододефи-

цитной, но очень высока. Так, БГ страдает около 0,1–0,2% населения, а гипотиреозом в исходе АИТ – 2% (в возрасте старше 50 лет, по некоторым данным, до 12%); распространенность же такого феномена, как носительство АТ-ЩЖ, патологическое значение которого остается неоднозначным, достигает 10–20% в разных возрастных группах [Lazarus J., Obuobie K., 2000].

Проблема индукции аутоиммунных тиреопатий при увеличении потребления йода будет обсуждаться в большинстве глав этой книги, при этом наиболее подробно в главе 6. Эта концепция поддерживается далеко не всеми авторами в связи с рядом противоречий:

1. Данные об индукции АИТ йодом были получены в экспериментальных работах на линейных цыплятах и мышах с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ, которым вводили мегадозы йода в пересчете на их массу тела [Allen E.M. et al., 1986].

2. Эти данные подтверждаются рядом эпидемиологических исследований, в которых было показано, что введение массовой йодной профилактики приводит к увеличению заболеваемости аутоиммунными тиреопатиями и носительства АТ-ЩЖ [Boukris M.A. et al., 1983]. Тем не менее их воспроизводимость оказалась невысокой, поскольку многими авторами и в других регионах аналогичный феномен не наблюдался [Vollenweider R. et al., 1982].

3. В регионах с нормальным потреблением йода относительная доля (в %) аутоиммунных тиреопатий действительно высока, но вполне возможно, что это связано с отсутствием йододефицитных тиреопатий в структуре общей заболеваемости патологией ЩЖ. В соответствии с этой закономерностью уменьшение распространенности йододефицитных тиреопатий по мере увеличения потребления йода приведет к увеличению относительной доли аутоиммунных заболеваний ЩЖ.

Несмотря на всю противоречивость, этот феномен, судя по всему, имеет определенное значение в клинической эпидемиологии заболеваний ЩЖ. Как будет показано в наших исследованиях (см. главу 2) распространенность гипотиреоза в исходе АИТ среди лиц, проживающих в обследованном нами регионе легкого йодного дефицита, существенно меньше, чем в США и Великобритании с высоким потреблением йода [Canaris G.J. et al., 2000; Vanderpump M.P. et al., 1985]. С другой стороны, данные, исследования, приведенные в главе 6, не подтверждают эту гипотезу.

Важно добавить, что уровень потребления йода может определять не только распространенность аутоиммунных тиреопатий, но и их возрастную структуру. Так, было показано, что БГ в регионах со сниженным потреблением йода имеет тенденцию к манифестации в более позднем возрасте, а в регионах с повышенным содержанием йода, возможно, в силу индуцирующего влияния последнего, – в более раннем [Laurberg P. et al., 1991].

Таким образом, влияние потребления йода на развитие патологии ЩЖ и ее эпидемиологию подчиняется U-образной кривой (рис. 1).

Необходимо подчеркнуть, что, как показали многочисленные исследования, дефицит йода имеет значительно более тяжелые и порой необратимые медицинские и социально-экономические последствия по сравнению с его



Рис. 1. Влияние потребления йода на спектр заболеваний ЩЖ.

некоторым избытком [Delange F., Lecomte P., 2000], а приведенные выше рассуждения имеют исключительно клинический смысл и никак не умаляют необходимость внедрения массовой йодной профилактики. Это положение подробно анализируется практически во всех главах этой книги.

1.3. Тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз – клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов в организме. В условиях отсутствия йодного дефицита в популяции его основной причиной является БГ, представляющая собой системное аутоиммунное заболевание, вызванное продукцией стимулирующих аутоантител к рецептору ТТГ. В регионах йодного дефицита в соответствии с описанными выше, а также в главах 3 и 4 закономерностями еще одной, порой конкурирующей по распространенности причиной тиреотоксикоза является МТЗ как крайнее проявление ФА ЩЖ. Закономерности клинической эпидемиологии тиреотоксикоза в регионах легкого и умеренного йодного дефицита иллюстрирует рис. 2.

На рис. 2, а, б представлены результаты нескольких крупных популяционных исследований JUISE, в которых сравнивалась распространенность различных заболеваний ЩЖ в Ютландии (регион с умеренным йодным дефицитом в Дании) и Исландии (нормальное потребление йода). Как видно на рис. 2а, в Исландии пик заболеваемости тиреотоксикозом приходится на относительно более молодой возраст (30–40 лет) и он в полной мере определяется БГ. В йододефицитной Ютландии в целом распространенность тиреотоксикоза значительно выше (площадь под кривой), при этом пик заболеваемости смещен в старшую возрастную группу за счет как высокой заболеваемости МТЗ, так и относительно более поздней манифестации БГ [Laurberg P. et al., 1991]. На рис. 2в приведены результаты Викгемского ис-

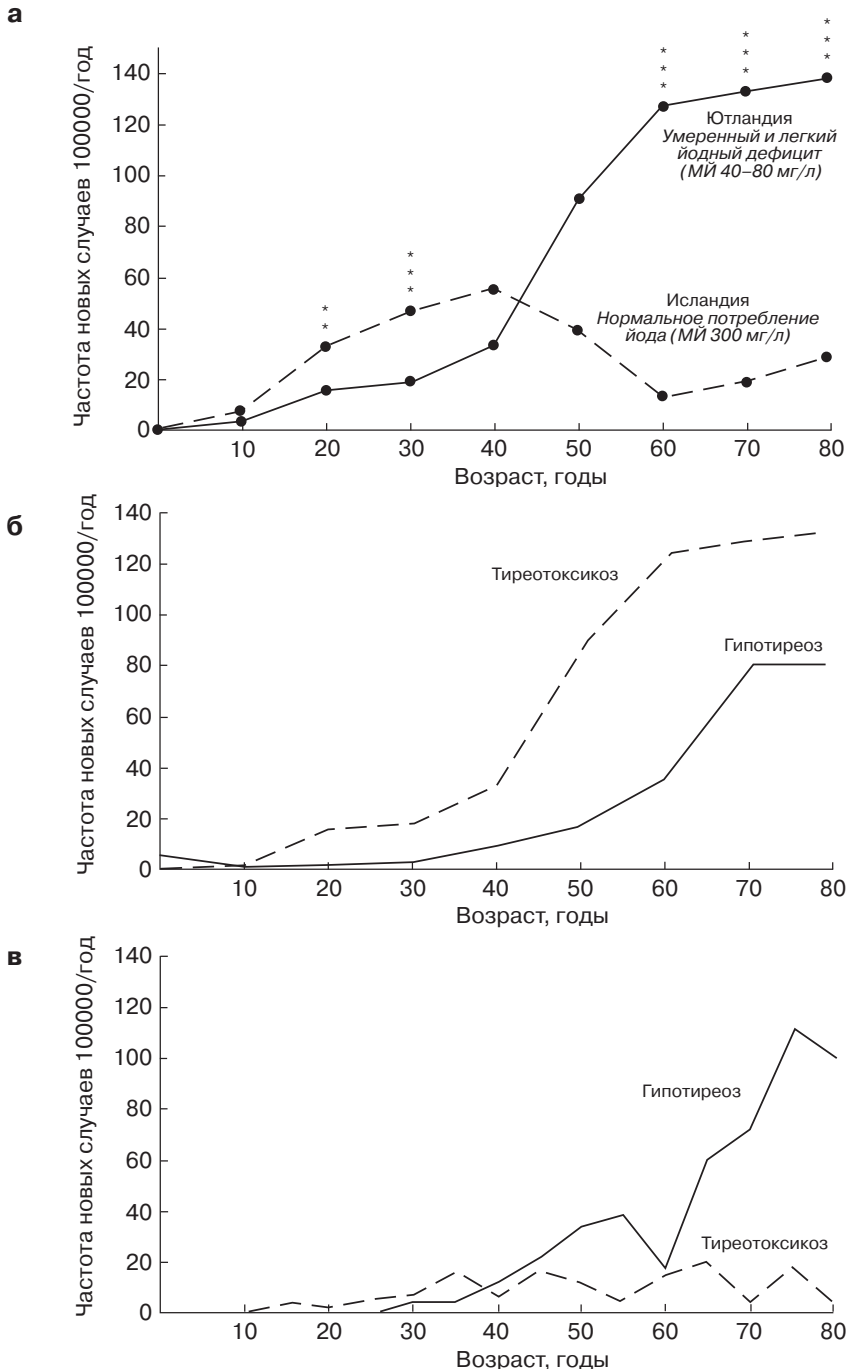


Рис. 2. Частота новых случаев тиреотоксикоза в зависимости от возраста в регионах с различным потреблением йода (**а**) (** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,0001$) [Laurberg P. et al., 1991], гипотиреоза и тиреотоксикоза в регионе легкого и умеренного йодного дефицита (Ютландия) (**б**) [Laurberg P. et al., 1999]), гипотиреоза и тиреотоксикоза у лиц в регионе с нормальным потреблением йода по данным Викгемского исследования (**в**) [Vanderpump M., Tunbridge W., 2002].

следования, проводившегося в Великобритании – регионе с относительно высоким потреблением йода. Как видно, частота новых случаев тиреотоксикоза у лиц старше 30 лет существенно не меняется.

Следует оговориться, что такая закономерность эпидемиологии тиреотоксикоза в регионах с легким и умеренным йодным дефицитом создает существенные клинические сложности в первую очередь в плане дифференциальной диагностики при синдроме тиреотоксикоза у пациентов пожилого возраста, поскольку, во-первых, среди них высока заболеваемость МТЗ, а во-вторых, в относительно более старшую возрастную группу смещена заболеваемость БГ. Очевидны и медико-социальные последствия описанных закономерностей: в регионе йодного дефицита значительно больше пациентов, причем пациентов пожилого возраста, которым необходимо радикальное лечение тиреотоксикоза (^{131}I , операция), поскольку консервативная терапия МТЗ, как правило, практически бесперспективна. В связи с тем, что в распоряжении отечественных эндокринологов практически отсутствует ^{131}I [Герасимов Г.А. и др., 1997], проблема представляется еще более серьезной (см. главу 3).

1.4. Гипотиреоз

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный дефицитом тиреоидных гормонов в организме. Основными причинами гипотиреоза является АИТ, а также терапия ^{131}I или оперативное лечение заболеваний ЩЖ. По данным J. Lazarus и K. Obuobie (2000), в старшей возрастной группе распространенность гипотиреоза достигает 10–16%. Появление в последние несколько десятилетий современных синтетических препаратов левотироксина (L-T₄) и высокочувствительных методов определения уровня ТТГ во многом изменило традиционные, бытовавшие вплоть до 70-х годов представления о гипотиреозе. В настоящее время возможности заместительной терапии L-T₄ позволяют считать гипотиреоз **наиболее оптимальной целью (исходом) лечения многих заболеваний ЩЖ** (БГ, МТЗ, рак). Наряду с этим диагностика гипотиреоза, развившегося в исходе АИТ, остается серьезной клинической проблемой, поскольку именно такой гипотиреоз, с одной стороны, имеет либо крайне стертые клинические проявления, либо таковые вообще отсутствуют, а с другой – он даже на субклинической стадии (изолированное повышение уровня ТТГ) как минимум в отдельных группах пациентов может давать достаточно серьезные осложнения (развитие и прогрессирование атеросклероза, нарушение развития плода при гипотиреозе у беременных). В связи с этим ряд медицинских сообществ рекомендует скринговое определение уровня ТТГ не только у новорожденных, но и у взрослых [Ladenson P. et al., 2000].

Клиническую эпидемиологию гипотиреоза в регионах с разным потреблением йода иллюстрирует рис. 2, б, в. Как при нормальном йодном потреблении, так и в условиях легкого и умеренного йодного дефицита **распространенность гипотиреоза увеличивается с возрастом**. Эта закономер-

ность определяется тем, что АИТ – основная причина гипотиреоза – длительное время, на протяжении многих десятилетий протекает без нарушения функции ЩЖ и лишь по мере разрушения функционирующей паренхимы ЩЖ аутоиммунным процессом приводит к развитию субклинического, а затем явного гипотиреоза. Единственное отличие эпидемиологии гипотиреоза в двух обсуждаемых регионах заключается в его несколько большей распространенности в отдельных регионах с высоким потреблением йода. Как указывалось, эта закономерность была выявлена не во всех исследованиях.

Следует оговориться, что представленные на рис. 2 и обсуждавшиеся выше показатели, полученные в ставших классическими работах, более характерны для умеренного (пограничного с легким) йодного дефицита (Ютландия; МЙ 40–80 мг/л). Выполненная же нами серия работ проводилась в Москве (МЙ 72 мкг/л) – регионе с менее выраженным йодным дефицитом и включала лиц, в течение более или менее длительного срока получавших в них массовую йодную профилактику, которая была налажена в СССР. Это не относится к обследованным моложе 20 лет, так как в последние годы программы массовой йодной профилактики в СССР и в РФ были свернуты [Дедов И.И. и др., 2000]. Таким образом, в главе 2, посвященной клинической эпидемиологии заболеваний ЩЖ, обсуждается достаточно гетерогенная популяция, что следует иметь в виду при сопоставлении полученных нами результатов с данными литературы.

1.5. Заболевания ЩЖ и беременность

В последнее десятилетие получила развитие новая отрасль эндокринологии – изучение физиологии и патологии ЩЖ во время беременности. Более того, работы в этой области пролили свет на многие ключевые проблемы йододефицитных и аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Именно благодаря этим работам была окончательно сформулирована основная концепция йододефицитной патологии, поскольку теперь в первом приближении стал ясен патогенез развития ментальных нарушений в условиях дефицита йода. Кроме того, изучение особенностей течения АИТ во время беременности легло в основу концепции скрининга гипотиреоза у взрослых и инициировало работы по пересмотру нормативных показателей для уровня ТТГ. В связи с этим можно без преувеличения констатировать, что проблема заболеваний ЩЖ во время беременности концентрирует в себе наиболее острые вопросы и противоречия современной тиреоидологии. Изучению патологии ЩЖ в регионе легкого йодного дефицита посвящена глава 7. Здесь хотелось бы кратко привести базовые положения этой проблемы.

В первую очередь следует отметить, что во время беременности в норме происходит существенное изменение функционирования ЩЖ. На нее воздействует множество факторов (табл. 2), большая часть которых прямо или косвенно стимулирует ЩЖ женщины. Преимущественно это происходит в первой половине беременности, т.е. в тот период, когда у плода еще не функционирует своя ЩЖ, а весь эмбриогенез, в частности формирование

Таблица 2. Физиологические изменения функционирования ЩЖ во время беременности

-
1. Гиперстимуляция ЩЖ хорионическим гонадотропином
 - 1.1. Физиологическое снижение уровня ТТГ в первой половине беременности
 - 1.2. Повышение продукции тиреоидных гормонов
 2. Увеличение продукции ТСГ в печени
 - 2.1. Повышение уровня общих фракций тиреоидных гормонов
 - 2.2. Увеличение общего содержания тиреоидных гормонов в организме беременной
 3. Усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода
 4. Дейодирование тиреоидных гормонов в плаценте
-

ЦНС, обеспечивается тиреоидными гормонами матери. В целом продукция тиреоидных гормонов во время беременности в норме увеличивается на 30–50% [Glinoe D., 1997].

Таким образом, во время беременности происходит существенная интенсификация обмена йода и тиреоидных гормонов и ЩЖ может быть уязвима даже для легкого йодного дефицита. Здесь уместно сравнение с описанными выше особенностями функционирования ЩЖ детей по сравнению со взрослыми, в соответствии с которыми у детей с низким интратиреоидным пулом йода и высоким уровнем его обмена при одном и том же поступлении с большей вероятностью произойдет нарушение функции ЩЖ, чем у взрослых [Delange F., 1994, 2001]. Другими словами, дефицит йода вне беременности может быть компенсирован механизмами интенсификации обмена тиреоидных гормонов, порой за счет формирования зоба, но в ситуации, когда потребность в тироксине увеличивается на 30–50%, может произойти срыв адаптационных процессов с развитием гипотироксинемии, которая имеет пагубное влияние на кору головного мозга и другие структуры нервной системы плода. Именно этим феноменом и объясняется развитие нарушения психического развития детей, проживающих в условиях йодного дефицита [Delange F., 2001].

Аналогичные процессы могут развиваться в ситуации, когда гормонопродуцирующая способность ЩЖ снижена каким-то патологическим процессом. При АИТ, когда ЩЖ поражена аутоиммунным процессом, ее дополнительная физиологическая стимуляция, происходящая во время беременности, может не достичь своей цели и, так же как и в условиях йодного дефицита у женщины не произойдет повышения продукции тиреоидных гормонов, необходимого для адекватного развития плода в первой половине беременности. Более того, гиперстимуляция измененной АИТ железы может привести к манифестации у женщины гипотиреоза [95].

Следует добавить, что потенциально в условиях йодного дефицита две описанные проблемы могут сосуществовать. В частности, в контексте проблемы индукции аутоиммунных тиреопатий при увеличении потребления йода достаточно остро стоит вопрос об индивидуальной йодной профилактике у беременных женщин, которые являются носительницами АТ-ЩЖ (главы 6 и 7).

Глава 2. Клиническая эпидемиология заболеваний щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита

2.1. Среди женщин репродуктивного возраста

Москва, как и большая часть западных регионов Российской Федерации, относится к регионам легкого йодного дефицита с МЙ 44–87 мкг/л и распространенностью зоба¹ у детей школьного возраста 9,6–11,8% по разным округам мегаполиса [Назаров А.Н. и др., 1994; Окминян Г.Ф. и др., 2003; Gerasimov G., 1993]. Вопрос об организации массовой йодной профилактики путем всеобщего йодирования соли до настоящего времени остается открытым. В рамках проекта, посвященного изучению особенностей функционирования ЩЖ во время беременности в норме и патологии (см. главу 7), нами оценена распространенность тиреоидной патологии в случайной выборке женщин, обращавшихся в женскую консультацию для постановки на учет. Обследование такой выборки позволяет охарактеризовать структуру тиреоидной патологии у женщин молодого возраста, проживающих в регионе легкого йодного дефицита.

В исследование были включены 215 женщин (средний возраст $26,7 \pm 5,1$ года; медиана возраста 26 [23; 30]² лет), которые обращались в женскую консультацию № 23 Москвы для постановки на учет по поводу беременности (табл. 3). В дальнейшем большая часть этих женщин обследовалась в проекте, посвященном изучению патологии ЩЖ во время беременности (см. главу 7). Пациентки, которые активно обращались или направлялись на прием в клинику эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова, а также те, кто до этого наблюдался у эндокринологов по поводу заболеваний ЩЖ или другой эндокринной патологии, в это исследование не включались.

¹ МЙ и распространенность зоба среди детей препубертатного возраста – два основных показателя, позволяющих оценить выраженность йодного дефицита в той или иной популяции. В последние годы основное значение придается первому из них. Подробные рекомендации ВОЗ по оценке выраженности йодного дефицита доступны в Интернете: <http://www.people.virginia.edu/~jtd/iccid/>

² В большинстве случаев в проведенных исследованиях выборки описаны в виде Me (25; 75), соответственно медиана, 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квартили) (см. Приложение I).