

Функциональная автономия щитовидной железы у детей с узловым коллоидным зобом, проживающих в йоддефицитном регионе: диагностика, лечение, профилактика

К. м. н. Г.Ф. ОКМИНЯН, д. м. н., проф. Л.Н. САМСОНОВА,
О.С. РОГОВА, д. м. н., проф. Э.П. КАСАТКИНА

Функциональная автономия щитовидной железы – это состояние, одним из патогенетических факторов которого является йодный дефицит [1–4]. Как известно, профилактика йоддефицитных заболеваний в России представляет собой актуальную медико-социальную проблему. Ее значимость обусловлена тем, что практически все регионы Российской Федерации имеют природный дефицит йода. Несмотря на то что с 90-х гг. прошлого столетия проблема йодной недостаточности вновь привлекла внимание многих специалистов, следует отметить, что вопрос создания эффективной системы профилактики йоддефицитных заболеваний остается до конца не решенным. До настоящего времени охват йодной профилактикой составляет 35%, среднее потребление йода населением крайне низкое и не превышает 40–80 мкг/день, распространенность эндемического зоба у детей достигает в отдельных регионах

Представлены данные современной литературы и результаты собственных исследований о распространенности и диагностике функциональной автономии щитовидной железы у подростков, проживающих в регионе йодной недостаточности. Сформулированы показания к оперативному лечению узлового коллоидного зоба у детей и подростков, представлены рекомендации по использованию препаратов йода с целью профилактики формирования функциональной автономии щитовидной железы и рецидива узлового коллоидного зоба в послеоперационном периоде.

России 10–40%, отмечается рост узловой патологии щитовидной железы, в том числе среди детского населения [4, 5]. На сегодняшний день патогенез формирования эндемического зоба в йоддефицитном регионе хорошо известен и представляет собой ТТГ(тиреотропный гормон)-зависимую компенсаторно-приспособительную реакцию органа, направленную на поддержание эутиреоидного состояния организма в условиях недостаточного

поступления йода. Активная пролиферация тиреоцитов в условиях недостаточного потребления йода связана с риском, в том числе и активирующих мутаций, приводящих к способности тиреоцитов автономно, ТТГ-независимо, поглощать йод и продуцировать йодтиронины. В норме в щитовидной железе автономно функционирует не более 10% тиреоцитов. При условии сохранения недостаточного потребления йода число автономно функционирую-

Результаты проведенного исследования наглядно продемонстрировали, что в отсутствие адекватной йодной профилактики формирование функциональной автономии щитовидной железы у пациентов с узловым коллоидным зобом, проживающих в йоддефицитном регионе, происходит уже в подростковом возрасте.

Уровень тиреоцитов увеличивается, чаще с образованием узлов, то есть происходит формирование так называемой функциональной автономии щитовидной железы. На начальных стадиях функциональная автономия щитовидной железы носит компенсированный характер, когда клинически и гормонально отмечается эутиреоз, и лишь скинтиграфия щитовидной железы выявляет участки избыточного поглощения радиофармпрепарата, так называемые «горячие узлы». Риск

развития декомпенсированной формы функциональной автономии щитовидной железы в регионах с природным дефицитом йода составляет 5% в год и традиционно считается патологией женщин с многоузловым зобом в возрасте старше 50 лет [6–8].

Несмотря на то что проблема функциональной автономии щитовидной железы у пациентов с узловым коллоидным зобом привлекает внимание многих специалистов (эндокринологов, хирургов, радиологов), такой важный в практическом аспекте вопрос этой проблемы, как разработка единых подходов к диагностике, лечению и профилактике функциональной автономии щитовидной железы у детей с узловым коллоидным зобом, остается до настоящего времени нерешенным [1, 2, 3, 6, 9]. Это является причиной диагностических и терапевтических ошибок, низкого уровня реабилитации этой группы пациентов.

Вышеизложенное определило необходимость оптимизации диагностики, лечения и профилактики функциональной автономии щитовидной железы у детей с узловым зобом, проживающих в йоддефицитном регионе.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведен ретроспективный анализ историй болезни 47 пациентов (36 девочек, средний возраст $14,8 \pm 1,4$ лет, и 11 мальчиков, средний возраст $13,5 \pm 2,8$ лет), оперированных в ГБУЗ «Тушинская ДГБ» ДЗМ с 2003 по 2012 г. по поводу узлового зоба.

На первом этапе все пациенты были обследованы по стандартной методике, включающей оценку анамнестических данных, пальпацию щитовидной железы, ультразвуковое исследование щитовидной железы, тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию, консультацию онколога, оценку функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и «золотой стандарт» диагностики автономно функционирующих узлов щитовидной железы скинтиграфию. В качестве радиоизотопного препарата использовался Технеций-99. Для оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы электрохемиллюминесцентным методом на приборе Roche Elecsys 1010 определялись сывороточные уровни sT_4 (свободный тироксин) и ТТГ. Референсные значения sT_4 – $13,6–23,2$ пмоль/л, sT_3 (свободный трийодтиронин) – $4,4–9,3$ пмоль/л, ТТГ – $0,4–4,3$ мкЕд/мл.

Все перечисленные методы обследования были направлены, в первую очередь, на исключение рака и функциональной автономии щитовидной железы [10–13].

На втором этапе, в послеоперационном периоде, проводилась окончательная верификация диагноза по результатам гистологического заключения. Гистологический тип узловой патологии определялся по классификации ВОЗ 2004 г. [14].

Статистическая обработка фактического материала выполнена с применением программы BIOSTAT 4.03 (McGraw Hill, 1998) и включала традиционные методики вариационной статистики. Количественные показатели представлены средними арифметическими значениями со стандартными отклонениями. Оценка достоверности различий абсолютных величин для рядов с нормальным распределением выполнена по t-критерию Стьюдента. Значимость различий относительных величин оценивалась по критерию Фишера и хи-квадрат. Статистически значи-

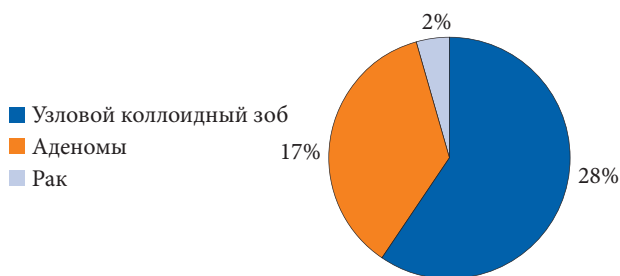


Рис. 1. Структура узловой патологии щитовидной железы у детей, прооперированных в ГБУЗ «Тушинская ДГБ» ДЗМ с 2003 по 2012 г.

Таблица 1. Функциональное состояние гипоталамо-тиреоидной системы у пациентов с аденомами

Показатели	Пациенты с клиническими симптомами тиреотоксикоза	Пациенты без клинических симптомов тиреотоксикоза	P
ТТГ (M ± δ), мЕд/л	0,274 ± 0,36	1,331 ± 0,62	0,002
sT_3 (M ± δ), пмоль/л	7,2 ± 1,4	5,3 ± 1,2	0,010
sT_4 (M ± δ), пмоль/л	18,63 ± 5,4	14,05 ± 1,564	0,017
Количество, абс.	6	11	



мыми считались различия при величине $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ анамнестических данных показал, что все подростки с узловой патологией щитовидной железы, проживая в йоддефицитном регионе, не только не получали йодсодержащие препараты, но даже не использовали в питании йодированную соль.

Результаты проведенного обследования позволили представить структуру патологии у пациентов, госпитализированных в стационар по поводу узлового зоба. Структура узловой патологии щитовидной железы у детей, прооперированных в ГБУЗ «Тушинская ДГБ» ДЗМ с 2003 по 2012 г., представлена на рисунке 1.

Результаты анализа структуры узловой патологии щитовидной железы обратившихся в стационар пациентов, проживающих в йоддефицитном регионе, показали преобладание узлового коллоидного зоба (59,6%), что соответствует данным литературы и свидетельствует о низкой эффективности проводимой йодной профилактики [4, 7].

Несмотря на то что обязательным условием обследования пациентов являлось исключение злокачественного характера образования путем проведения тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии и консультации онколога, у 2 (4,2%) пациентов по результатам гистологического исследования был диагностирован папиллярный рак щитовидной железы.

У 17 (36%) пациентов по результатам комплексного обследования, включая результаты гистологического исследования, диагностирована доброкачественная опухоль щитовидной железы – аденома. В их числе у 6 (12,7%) пациентов еще на дооперационном этапе были выявлены «горячие узлы» по данным скантинграфии, отмечались клинические признаки тиреотоксикоза. При оценке функционального состояния гипо-

Таблица 2. Характеристика пациентов с узловым коллоидным зобом

Параметры	Пациенты с одноузловым зобом (n = 16)	Пациенты с многоузловым зобом (n = 12)
Возраст (M ± δ), лет	14,1 ± 2,2	13,9 ± 2,1
♀ / Возраст (M ± δ), лет	13 / 14,7 ± 1,6	11 / 13,8 ± 2,3
♂ / Возраст (M ± δ), лет	3 / 12,5 ± 3,3	1 / 14,3
Объем щитовидной железы (M ± δ), мл	14,22 ± 6,5	18,0 ± 7,15
Объем узла (M ± δ), мл	5,55 ± 3,95	15,8 ± 4,7
Симптомы компрессии, n	4	7
Косметический дефект, n	10	5

Таблица 3. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с узловым коллоидным зобом

Параметры	Пациенты с одноузловым зобом (n = 16)	Пациенты с многоузловым зобом (n = 12)
ТТГ (M ± δ), мЕд/л	1,75 ± 1,15	1,35 ± 0,65
cT ₃ (M ± δ), пмоль/л	5,76 ± 2,94	3,67 ± 1,63
cT ₄ (M ± δ), пмоль/л	14,53 ± 3,05	13,72 ± 1,9

физарно-тиреоидной системы у 3 пациентов – манифестный, у 3 – субклинический тиреотоксикоз. Все выше изложенное позволило диагностировать у этих 6 девушек-подростков тиреотоксическую аденому и потребовало проведения предоперационной подготовки антитиреоидными препаратами. Функциональное состояние гипотиреоидной системы у пациентов с аденомами представлено в таблице 1.

У 28 (59,6%) пациентов диагностирован узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб. Все пациенты с узловым коллоидным зобом – это в основном девушки (n = 24, p = 0,009) в подростковом возрасте (14,3 ± 1,9 лет, p > 0,05), что согласуется с данными литературы и собственными данными о том, что эндемический йоддефицитный зоб в 4–5 раз чаще встречается у лиц женского пола, что, по-видимому, можно объяснить специфическим действием эстрогенов на систему «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа». У всех пациентов с узло-

вым коллоидным зобом отмечался клинический и гормональный эутиреоз, с одинаковой частотой встречался как одноузловой, так и многоузловой коллоидный зоб, представленный значительными размерами узлов, что привело с одинаковой частотой к формированию таких осложнений, как симптомы сдавления и косметический дефект, и определяло необходимость оперативного лечения. Характеристика пациентов с узловым коллоидным зобом представлена в таблице 2.

При оценке функционального состояния гипотиреоидной системы различий между пациентами обеих групп не выявлено, все они имели клинический и гормональный эутиреоз. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с узловым коллоидным зобом представлено в таблице 3.

Результаты скантинграфии, которая была выполнена у 22 пациентов с узловым коллоидным зобом (12 пациентам с одноузловым и 10 пациентам с многоузловым зобом), позволили диагности-



Таблица 4. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с компенсированной формой функциональной автономии

Показатели	Пациенты с клиническими симптомами тиреотоксикоза	Пациенты без клинических симптомов тиреотоксикоза	P
ТТГ (M ± δ), мЕд/л	1,042 ± 0,41	2,33 ± 0,97	0,001
cT ₃ (M ± δ), пмоль/л	8,1 ± 2,01	4,7 ± 1,02	0,001
cT ₄ (M ± δ), пмоль/л	15,55 ± 2,14	13,92 ± 0,85	0,035
«Горячий узел», n	12	10	

ровать у 12 клинически и гормонально эутиреоидных пациентов наличие функциональной автономии щитовидной железы. У 10 девушек-подростков был многоузловой и у 2 – одноузловой зоб, что согласуется с данными литературы о высоком риске формирования функциональной автономии именно у лиц женского пола, имеющих многоузловой зоб. При сравнении функционального состояния щитовидной железы пациенток, имеющих «горячий узел», с остальными пациентами выявлены достоверные различия показателей. Так, среднее значение тироксина было выше ($p = 0,035$), а тиреотропного гормона ниже ($p = 0,001$) и равнялось 1,042 мЕд/л. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с компенсированной формой функциональной автономии представлено в таблице 4.

Таким образом, результаты проведенного обследования показали, что отсутствие йодной профилактики у пациентов с узловым коллоидным зобом, проживающих в йоддефицитном регионе, уже в подростковом возрасте приводит к формированию компенсированной формы функциональной автономии и определяет необходимость оперативного лечения из-за повышенного риска манифестации тиреотоксикоза в репродуктивном возрасте [1, 12, 15]. Кроме того, следует заметить, что назначение йодсодержащих препаратов на этой стадии заболевания может выступать провоцирующим фактором тиреотоксикоза.

В нашем исследовании наличие у 12 пациентов функциональной автономии явилось дополнительным показанием наряду с симптомами компрессии и/или косметическим дефектом к проведению хирургического лечения. Всем пациентам с многоузловым зобом была проведена тиреоидэктомия с последующим назначением заместительной терапии препаратами левотироксина, а при одноузловом зобе – гемитиреоидэктомия с последующим назначением препаратов калия йодида в дозе 200 мкг йода в сутки, что на сегодняшний день является оптимальной терапевтической тактикой профилактики рецидива узлового зоба [16], так как, по данным К.К. Миракова (2006), отсутствие адекватной йодной профилактики в послеоперационном периоде после выполненной гемитиреоидэктомии грозит риском развития рецидива в 35% случаев [17].

Таким образом, результаты проведенного исследования наглядно продемонстрировали, что в отсутствие адекватной йодной профилактики формирование функциональной автономии щитовидной железы у пациентов с узловым коллоидным зобом, проживающих в йоддефицитном регионе, происходит уже в подростковом возрасте. Группой риска по ранней манифестации функциональной автономии являются девушки-подростки с многоузловым зобом. Полученные результаты определяют необходимость оптимизации диагностики, лечения и профилактики функциональной автономии щитовидной

железы у лиц, проживающих в йоддефицитном регионе.

Заключение

С учетом полученных в ходе настоящего исследования данных представляется целесообразным внести следующие предложения по оптимизации профилактики, диагностики и лечения функциональной автономии у лиц, проживающих в йоддефицитном регионе:

1. Считать группой высокого риска по формированию функциональной автономии щитовидной железы девушек-подростков и женщин фертильного возраста.
2. В таких группах риска, как девушки-подростки и женщины фертильного возраста, профилактику йодной недостаточности проводить йодсодержащими препаратами.
3. В таких группах риска, как девушки-подростки и женщины репродуктивного возраста, повысить нормативы потребления йода до 200 мкг в сутки.
4. Ежегодно в рамках диспансеризации у девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста оценивать частоту и динамику зоба.
5. С целью раннего выявления функциональной автономии щитовидной железы всем детям с узловым коллоидным зобом, проживающим в регионе природного дефицита йода, проводить скитиграфию щитовидной железы.
6. Наличие функциональной автономии щитовидной железы у детей с узловым коллоидным зобом следует рассматривать как дополнительное показание для хирургического лечения.
7. Всем пациентам с узловым коллоидным зобом в послеоперационном периоде после выполненной гемитиреоидэктомии рекомендовать постоянный прием йодсодержащих препаратов в дозе 200 мкг/сут. Только подобный подход делает профилактику и лечение функциональной автономии щитовидной железы у детей, проживающих в йоддефицитном регионе, абсолютно решаемой задачей. ☼



Литература

Г.Ф. ОКМИНЯН, Л.Н. САМСОНОВА, О.С. РОГОВА, Э.П. КАСАТКИНА
Функциональная автономия щитовидной железы у детей с узловым коллоидным зобом, проживающих в йоддефицитном регионе: диагностика, лечение, профилактика

1. Croom R.D. 3rd, Thomas C.G. Jr., Reddick R.L. et al. Autonomously functioning thyroid nodules in childhood and adolescence // *Surgery*. 1987. Vol. 102. № 6. P. 1101–1108.
2. Niedziela M., Breborowicz D., Trejster E. et al. Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 15. № 6. P. 823–830.
3. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children // *Endocr. Relat. Cancer*. 2006. Vol. 13. № 2. P. 427–453.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Национальный доклад: Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. М., 2006. 124 с.
5. Самсонова Л.Н. Оптимизация системы профилактики йоддефицитных заболеваний: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009.
6. Osipoff J.N., Wilson T.A. Consultation with the specialist: thyroid nodules // *Pediatr. Rev.* 2012. Vol. 33. № 2. P. 75–81.
7. Чернышова Т.В., Лукьянченко Д.В., Петунина Н.А. и др. Современные методы лечения узлового зоба // *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 2. С. 58–61.
8. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. М., 2002.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба // *Проблемы эндокринологии*. Т. 51. 2005. № 5. С. 40–42.
10. Waguespack S.G., Francis G. Initial management and follow-up of differentiated thyroid cancer in children // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010. Vol. 8. № 11. P. 1289–1300.
11. Reschke K., Klose S., Kopf D. et al. Role of ultrasound in the diagnosis of thyroid autonomy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1998. Vol. 106. Suppl. 4. P. S42–S44.
12. Führer D., Bockisch A., Schmid K.W. Euthyroid goiter with and without nodules—diagnosis and treatment // *Dtsch Arztebl. Int.* 2012. Vol. 109. № 29–30. P. 506–515.
13. Ianni F., Perotti G., Prete A. et al. Thyroid scintigraphy: an old tool is still the gold standard for an effective diagnosis of autonomously functioning thyroid nodules // *J. Endocrinol. Invest.* 2012. Jun 25. [Epub ahead of print].
14. World Health Organization. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / Ed. by R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz et al. Lyon: IARC Press, 2005.
15. Witte J., Goretzki P.E., Röher H.D. Surgical procedure for hyperthyroidism in children and adolescents // *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* 1998. Vol. 115. P. 1048–1050.
16. Nishiyama R.H. Overview of surgical pathology of the thyroid gland // *World J. Surg.* 2000. Vol. 24. № 8. P. 898–906.
17. Мираков К.К., Окулов А.Б., Коломина И.Г. Тактика лечения узловых образований щитовидной железы у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006. № 4. С. 56–60.

О.В. ДУХАРЕВА, С.В. ЕЛИЗАРОВА, Е.А. ШАБАЛИНА
Применение аналога инсулина ультракороткого действия Хумалог у детей разных возрастных категорий

1. Gale E.A.M. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th Century // *Diabetes*. 2002. Vol. 51. P. 3353–3361.
2. Holcombe J.H., Zalani S., Arora V.K. et al. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents // *Clin. Ther.* 2002. Vol. 24. № 4. P. 629–638.
3. Rami B., Schober E. Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes // *Eur. J. Pediatr.* 1997. Vol. 156. № 11. P. 838–840.
4. Fichna P. Introduction of intensive flexible therapy with rapidly acting insulin-Humalog (Lispro) in IDDM adolescents // *Hormone Research*. 1998. Vol. 50. Suppl. 1. P. 101.
5. Mohn A., Matyka K.A., Harris D.A. et al. Lispro or regular insulin for multiple injection therapy in adolescence. Differences in free insulin and glucose levels overnight // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. № 1. P. 27–32.
6. Deeb L.C., Holcombe J.H., Brunelle R. et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes // *Pediatrics*. 2001. Vol. 108. № 5. P. 1175–1179.
7. Mukunda B.N. Hypoglycemia: Lispro versus regular insulin at a diabetic children's summer camp // *J. Investig. Med.* 1998. Vol. 46. Suppl. 3. P. 240A.
8. Rutledge K.S., Chase H.P., Klingensmith G.J. et al. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes // *Pediatrics*. 1997. Vol. 100. № 6. P. 968–972.
9. Wasikowa R., Barg E., Wikiera B. Therapy with insulin analogue Humalog in three infants with diabetes mellitus type 1: Case reports // *Diabetologia Polska*. 2001. Vol. 7. Suppl. 1. Abstract.
10. Clark P.E., Okenfuss C.R., Campbell M. Half-unit dose accuracy with HumPen Luxura HD: an insulin pen for patients who need precise dosing // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010. Vol. 4. № 2. P. 353–356.
11. Ignaut D.A., Opincar M., Lenox S. FlexPen and KwikPen Prefilled Insulin Devices: A Laboratory Evaluation of Ergonomic and Injection Force Characteristics // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2008. Vol. 2. № 3. P. 533–537.
12. Ignaut D.A., Schwartz S.L., Sarwat S. et al. Comparative device assessments: Humalog KwikPen compared with vial and syringe and FlexPen // *Diabetes Educ.* 2009. Vol. 35. № 5. P. 789–798.
13. Cohen D., Weintrob N., Benzaquen H. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adolescents with type 1 diabetes mellitus: a randomized open crossover trial // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 16. № 7. P. 1047–1050.
14. DiMeglio L.A., Pottorff T.M., Boyd S.R. et al. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers // *J. Pediatr.* 2004. Vol. 145. № 3. P. 380–384.
15. Weintrob N., Benzaquen H., Galatzer A. et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial // *Pediatrics*. 2003. Vol. 112. № 3. Pt. 1. P. 559–564.
16. Wilson D.M., Buckingham B.A., Kunselman E.L. et al. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 1. P. 15–19.
17. Ahern J.A., Boland E.A., Doane R. et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups // *Pediatr. Diabetes*. 2002. Vol. 3. № 1. P. 10–15.