

## Послеоперационная профилактика рецидива узлового эутиреоидного зоба

**В.Э. Ванушко, Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, В.В. Фадеев**

*ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва*

Ванушко В.Э. – доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Бельцевич Д.Г. – доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Кузнецов Н.С. – профессор, доктор мед. наук, заведующий отделом хирургии эндокринных органов ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Фадеев В.В. – профессор, доктор мед. наук, заместитель директора по научной работе ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ.

Общая тенденция хирургии щитовидной железы (ЩЖ) в последние десятилетия заключается в том, что если хирургическая операция на ЩЖ по поводу узлового эутиреоидного зоба вообще предпринимается, то удаляется большая часть органа, после чего пациент получает заместительную терапию препаратами левотироксина (L-T<sub>4</sub>). То есть, с одной стороны, речь идет о значительных ограничениях в показаниях к оперативному лечению, а с другой – о том, что в тех ситуациях, когда операция действительно показана, чаще всего наиболее рациональным оказывается проведение тиреоидэктомии. Наряду с этим отсутствие в нашей стране единых подходов к оперативному лечению заболеваний ЩЖ приводит к тому, что эндокринологи сталкиваются с пациентами, которым в одинаковых клинических ситуациях выполняются совершенно разные по объему операции. Чаще всего речь идет о пациентах, которым была произведена частичная резекция ЩЖ с оставлением того или иного объема тиреоидной ткани (тиреоидный остаток). Субтотальная или частичная резекция ЩЖ является самым частым объемом хирургических вмешательств на ЩЖ в нашей стране.

Анализируя принципы профилактики послеоперационного рецидива узлового зоба после частичных резекций ЩЖ, прежде всего следует отметить, что такая профилактика необходима. На это указывает тот факт, что риск послеоперационного рецидива узлового зоба после частичных резекций ЩЖ достаточно высок и варьирует от 20 до 80%. Это связано с тем, что узловой (многоузло-

вой) коллоидный пролиферирующий зоб является патологией всей ЩЖ, несмотря на локальный характер первых проявлений. В перинодулярной ткани ЩЖ, как правило, выявляются зобные изменения той или иной выраженности, которые и являются морфологической основой для образования новых узлов.

Рецидив узлового зоба в тиреоидном остатке обусловлен активной пролиферацией тиреоцитов в зобно-измененной ткани ЩЖ. Таким образом, профилактика рецидива узлового зоба должна подразумевать назначение препарата, подавляющего пролиферативные процессы.

Известно, что основная роль в процессе образования коллоидных узлов отводится аутокринным ростовым факторам (АРФ), в частности инсулиноподобному ростовому фактору 1-го типа (ИРФ-1), эпидермальному ростовому фактору и фактору роста фибробластов, которые в условиях снижения содержания йода в ЩЖ оказывают мощное стимулирующее воздействие на пролиферацию тиреоцитов. Основным физиологическим блокатором продукции АРФ является йод, связанный с непредельными жирными кислотами (йодлактоны). В экспериментальных работах было показано, что аутокринная продукция тиреоцитами ИРФ-1 может быть полностью блокирована йодом [1]. Более того, рост изолированных интактных фолликулов ЩЖ, содержащих достаточное количество йода, не удается простимулировать добавлением тиреотропного гормона (ТТГ) [2], а при блокаде рецепторов ИРФ-1 специфици-



**Ванушко Владимир Эдуардович** – 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.

ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, e-mail: vanushko@hotmail.com

ческими антителами ТТГ не способен оказывать трофические эффекты на тиреоциты [3].

Исходя из сказанного выше, можно предположить, что эффективным в плане предотвращения рецидива узлового зоба может быть назначение препаратов йода.

И действительно, в рандомизированном исследовании С. Carella и соавт. [4], в которое вошли 139 пациентов после резекции ЩЖ, было показано, что в том случае, когда терапия препаратами L-T<sub>4</sub> дополнялась йодом, спустя 12 мес у пациентов определялся меньший объем тиреоидного остатка, чем у больных, получавших монотерапию препаратами L-T<sub>4</sub>. Суммируя полученные данные, авторы делают выводы о том, что добавление к терапии препаратов йода улучшает результаты послеоперационной терапии препаратами L-T<sub>4</sub> у пациентов как с большим, так и с малым объемом тиреоидного остатка. На фоне монотерапии L-T<sub>4</sub> удовлетворительных результатов в этой работе удалось достичь только у пациентов с подавленным уровнем ТТГ, тогда комбинированная терапия показала свою эффективность при низконормальном уровне ТТГ. Это опять же указывает на то, что комбинированная терапия не требует поддержания у пациента подавленного уровня ТТГ без потери своей эффективности.

В рандомизированном исследовании J. Feldkamp и соавт. [5], в котором 107 пациентов наблюдали после резекции ЩЖ на протяжении 52 нед, было показано, что рецидивы могли возникать как на фоне монотерапии L-T<sub>4</sub>, так и на фоне комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> и йодом, но в последнем случае происходило существенно большее снижение уровня тиреоглобулина, который в данном случае рассматривали как маркер гиперстимуляции тиреоцитов, а его высокий уровень – как предиктор рецидива зоба.

Как уже неоднократно указывалось, гиперпластические процессы в ЩЖ, наиболее вероятно, развиваются по независимым от уровня ТТГ механизмам. И действительно, по данным М. Rotondi и соавт. [6], вероятность рецидива узлового зоба после резекции ЩЖ мало зависела от уровня ТТГ на фоне различных (супрессивных, заместительных) доз L-T<sub>4</sub>. По данным этого исследова-

ния, вероятность рецидива преимущественно зависела от объема тиреоидного остатка. Таким образом, монотерапия L-T<sub>4</sub> в различных дозах (даже супрессивных) не снижает вероятность рецидива узлового зоба.

Преимущества комбинированной терапии в плане профилактики послеоперационного рецидива зоба были продемонстрированы и в проспективном исследовании Р.М. Schumm-Draeger и соавт. [7], в котором пациенты получали комбинацию 150 мкг йода и 75 мкг L-T<sub>4</sub>. Полученные данные позволили сделать авторам следующие выводы:

- У пациентов с большим тиреоидным остатком, который обеспечивал эутиреоидное состояние, на фоне комбинированной терапии происходило более выраженное уменьшение объема остаточной ткани ЩЖ, чем на фоне монотерапии йодом (200 мкг).
- У пациентов с послеоперационным гипотиреозом на фоне комбинированной терапии также происходил более выраженный регресс объема остаточной тиреоидной ткани, чем на фоне монотерапии L-T<sub>4</sub>.

Последний момент требует более детального обсуждения. Действительно, после резекции ЩЖ, несмотря на сохранение тиреоидного остатка того или иного объема, у многих пациентов развивается послеоперационный гипотиреоз. В ситуации, когда была предпринята тиреоидэктомия, гипотиреоз развивается в 100% случаев и при этом у пациента отсутствует тиреоидный остаток и все наблюдение подразумевает оценку уровня ТТГ на фоне заместительной терапии L-T<sub>4</sub>. В случае резекции ЩЖ, помимо необходимости компенсации гипотиреоза, у пациента нужно периодически контролировать состояние оставшейся части ЩЖ с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), поскольку развитие послеоперационного гипотиреоза не исключает возможность рецидива узлового зоба. В такой ситуации опять же наиболее рационально назначение комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> и йодом, так как L-T<sub>4</sub> будет компенсировать послеоперационный гипотиреоз, а йод будет способствовать профилактике рецидива зоба. Как и в случае лечения зоба, на фоне комбинированной терапии уровень ТТГ рекомендуется поддерживать в низконормальном диапазоне.

Схема 1. Послеоперационная профилактика узлового зоба после тиреоидэктомии

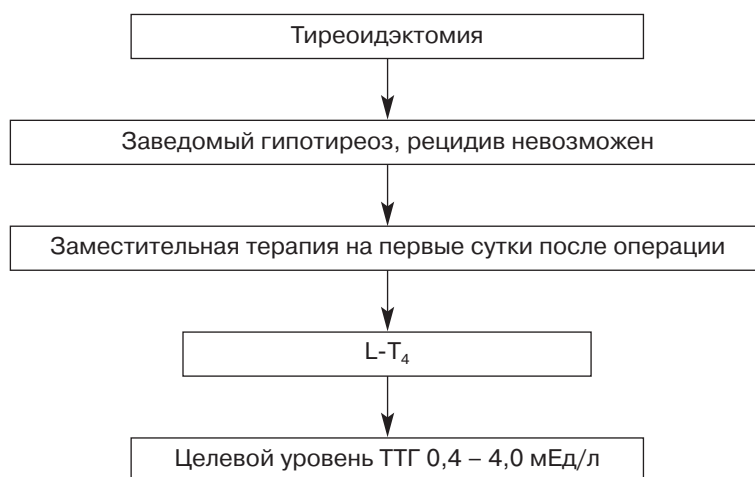
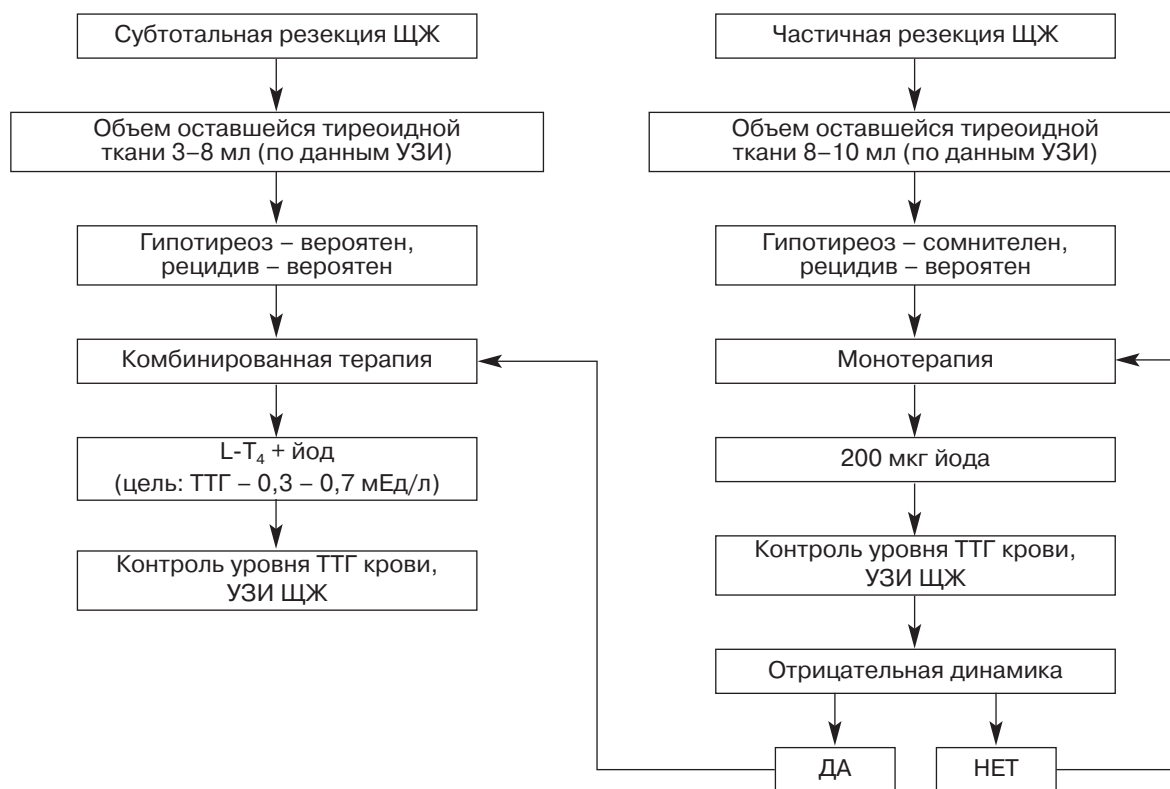


Схема 2. Послеоперационная профилактика узлового зоба после субтотальной и частичной резекции ЩЖ



Таким образом, на сегодняшний день алгоритм лечения и профилактики послеоперационного рецидива узлового зоба во многом исходит из объема оставшейся тиреоидной ткани, который оценивается с помощью УЗИ. В нашей модификации он представлен на схемах 1 и 2. Наиболее прост этот алго-

ритм в ситуации, когда пациенту выполнена тиреоидэктомия, которая приводит к развитию гипотиреоза, при этом рецидив узлового зоба невозможен. В этом случае пациенту назначается L-T<sub>4</sub> под контролем уровня ТТГ, а в других методах исследования необходимости нет (см. схему 1).

Если объем тиреоидного остатка достаточно велик, чтобы поддерживать эутиреоидное состояние (обычно более 8–10 мл), пациенту может быть назначена монотерапия препаратами йода в дозе около 200 мкг/сут, хотя в соответствии с процитированной выше работой комбинированная терапия L-T<sub>4</sub> и йодом имеет определенные преимущества и в этой ситуации. В том случае, если на фоне монотерапии йодом по мере наблюдения со временем выявляется повышение уровня ТТГ (развивается субклинический гипотиреоз) или при УЗИ определяется прогрессирующее увеличение размера оставшейся ткани ЩЖ, лечение дополняется L-T<sub>4</sub> с целью поддержания уровня ТТГ в интервале 0,3–0,7 мЕд/л (см. схему 2).

В том случае, если у пациента после операции развивается гипотиреоз (даже субклинический) и при этом ЩЖ удалена не полностью (тиреоидный остаток около 3–8 мл), ему рекомендуется назначение комбинированной терапии L-T<sub>4</sub> и йодом. В данном случае L-T<sub>4</sub> назначается в качестве заместительной терапии, а йод, подавляя пролиферативные процессы в тиреоидном остатке, обеспечивает профилактику рецидива узлового зоба.

Комбинированная терапия подразумевает либо назначение отдельно двух препаратов, либо, что значительно более удобно для пациента, фиксированных комбинаций йода и L-T<sub>4</sub> в одной таблетке. На отечественном фармацевтическом рынке недавно появился новый комбинированный препарат Йодокомб. Он представлен двумя вариантами со-

четания йода и L-T<sub>4</sub>: Йодокомб 50/150, содержащий 50 мкг L-T<sub>4</sub> и 150 мкг йода, и Йодокомб 75/150, содержащий 75 мкг L-T<sub>4</sub> и 150 мкг йода. Удобство использования двух дозировок препарата Йодокомб заключается в возможности индивидуального подбора дозы L-T<sub>4</sub> в составе комбинированного препарата от 50 до 150 мкг/сут, что предопределяет эффективность и безопасность лечения.

## Список литературы

1. *Hintze G., Emrich D., Kubberling J.* Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 19: 527–534.
2. *Gärtner R., Greil W., Demharter R., Horn K.* Involvement of cyclic AMP, iodide and metabolites of arachidonic acid in the regulation of cell proliferation of isolated porcine thyroid follicles. *Molec. Cell. Endocr.* 1985; 42:145–155.
3. *Laurberg P., Nyhr S.B., Pedersen K.M.* et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid* 2000; 10: 951–963.
4. *Carella C., Mazziotti G., Rotondi M.* et al. Iodized salt improves the effectiveness of L-thyroxine therapy after surgery for nontoxic goitre: a prospective and randomized study. *Clin. Endocr. (Oxf.)* 2002; 57.
5. *Feldkamp J., Seppel T., Becker A.* et al. Iodide or L-thyroxine to prevent recurrent goiter in an iodine-deficient area: prospective sonographic study. *Wld J. Surg.* 1997; 21: 10–14.
6. *Rotondi M., Amato G., Del Buono A.* et al. Postintervention serum TSH levels may be useful to differentiate patients who should undergo levothyroxine suppressive therapy after thyroid surgery for multinodular goiter in a region with moderate iodine deficiency. *Thyroid* 2000; 10: 1081–1085.
7. *Schumm-Draeger P.M., Encke A., Usadel K.H.* Optimal recurrence prevention of iodine deficiency related goiter after thyroid gland operation. A prospective clinical study. *Internist (Berl.)* 2003; 44: 420–426, 429–432.