



Гипертиреоз: клиника, диагностика, терапия

Под термином «гипертиреоз» понимают гиперпродукцию гормонов щитовидной железы (ЩЖ). Более распространен диагноз «тиреотоксикоз» — любое повышение уровня гормонов ЩЖ, не обязательно вследствие увеличения их синтеза. Можно сказать, что тиреотоксикоз — это более широкое понятие, а гипертиреоз — одна из его форм.

Гипертиреоз классифицируется как первичный при патологии ЩЖ, а при патологии гипофиза и гипоталамуса — как вторичный и третичный соответственно [1].

Вторичный гипертиреоз наблюдается при тиреотропине. Клиническая картина гипертиреоза может быть обусловлена нетиреоидной продукцией гормонов; метастазами фолликулярного рака ЩЖ, эктопированным зобом (при раке яичников), ятрогенным тиреотоксикозом на фоне передозировки гормонов.

К развитию гипертиреоза чаще всего приводит такое заболевание ЩЖ, как диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса [2, 3].

Частота ДТЗ за последние 10 лет в среднем по Украине остается относительно стабильной — 80–83 случая на 100 тысяч населения. Однако по отдельным областям эти показатели различаются. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в Донецкой, Днепропетровской, Сумской областях, а также в АР Крым. Это может быть обусловлено лучшими диагностическими возможностями, активным выявлением, но в большей степени — состоянием окружающей среды. Несмотря на относительно стабильные показатели заболеваемости, в проблеме диагностики и тактики лечения ДТЗ, как и других эндокринопатий, имеются определенные трудности, связанные с изменением в последние годы

клинического течения заболевания. До настоящего времени многие вопросы тактики тиреостатической терапии являются дискуссионными. Расширяется диапазон гормональных и иммунологических исследований, а вот интерпретация их нередко затруднена.

Тиреотоксикозом принято называть клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов. По современным представлениям, синдром тиреотоксикога развивается при следующих заболеваниях:

- диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса–Базедова);
- токсическая аденома (болезнь Пламмера);
- токсический многоузловой зоб (синдром Марине Леонарта);
- диссеминированная функциональная автономия;
- йодиндуцированный тиреотоксикоз;
- аутоиммунный тиреоидит в тиреотоксической фазе;
- ТТГ-индуцированный тиреотоксикоз;
- ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза;
- синдром неадекватной секреции тиреотропного гормона — ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам);
- гестационный транзиторный тиреотоксикоз;
- тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ;
- метастазы рака ЩЖ, продуцирующие тиреоидные гормоны;
- тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ;
- ятрогенный (кордароновый, передозировка L-тироксина);
- тиреотоксическая фаза подострого тиреоидита де Кервена.

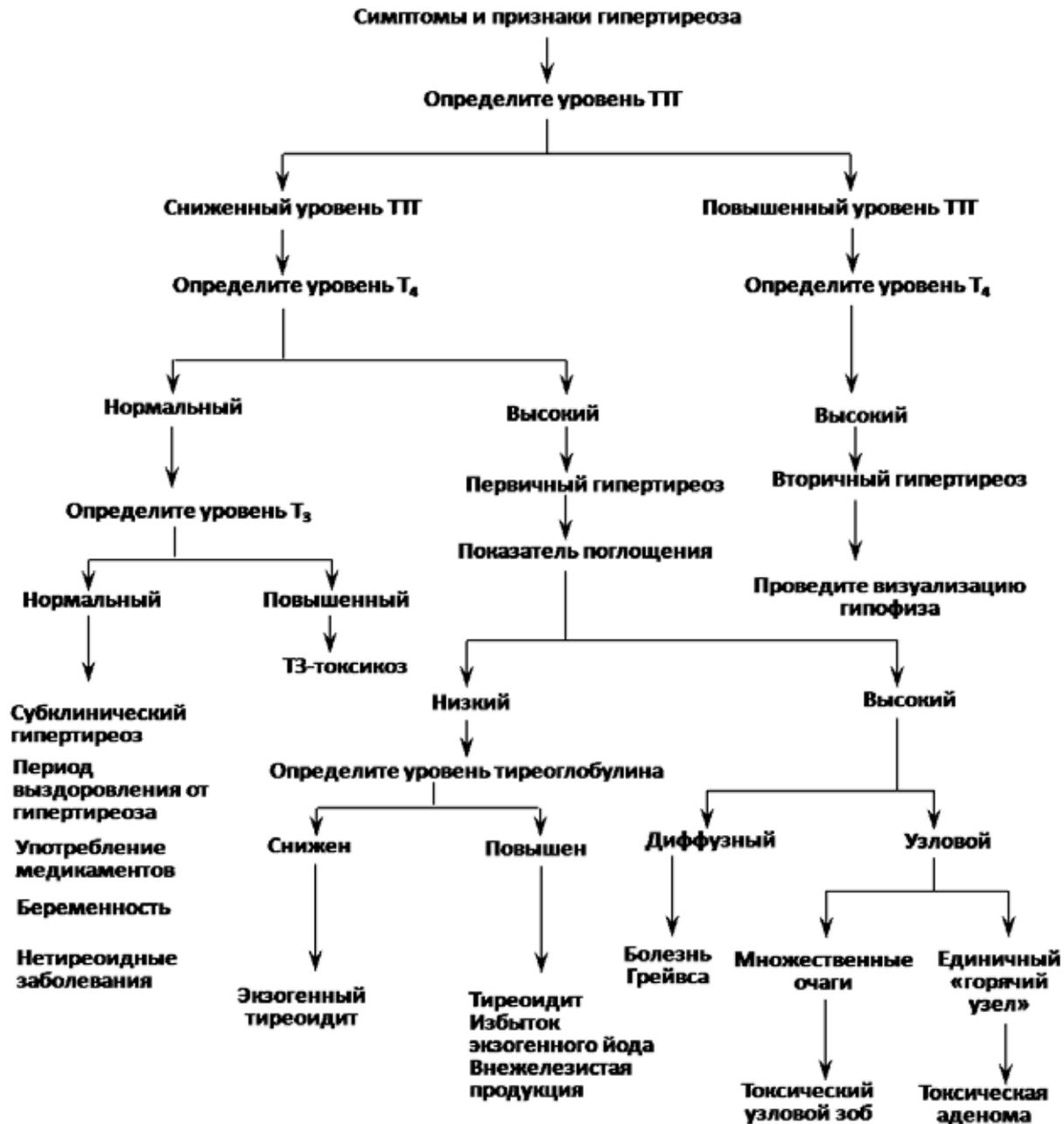


Рис. 1. Алгоритм диагностики гипертиреоза (Reid J.R., 2005) [4]

Схематически алгоритм диагностики гипертиреоза представлен на рисунке 1.

Диффузный токсический зоб — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, обусловленное первичным дефицитом лимфоцитов-супрессоров, не препятствующих образованию тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов к рецепторам цитоплазматических мембран тиреоцитов. Последние обладают способностью стимулировать синтез тиреоидных гормонов и вызывать увеличение размеров ЩЖ [5].

Основная клиническая симптоматика ДТЗ обусловлена избыточной продукцией тиреоидных гормонов и повышенной чувствительностью к катехоламинам. Избыток тиреоидных гормонов приводит к нарушению состояния различных органов и систем и развитию клинических проявлений тиреотоксикоза (рис. 2).

Поражение сердечно-сосудистой системы при ДТЗ: постоянная синусовая тахикардия, пароксизмальная

или постоянная мерцательная тахиаритмия, экстрасистолия, высокое пульсовое давление, недостаточность кровообращения вследствие развития дистормональной миокардиодистрофии.

Нарушение периферической и центральной нервной системы: повышенная возбудимость и быстрая утомляемость, плаксивость, расстройства сна, тремор тела и пальцев рук, повышенная потливость, стойкий красный дермографизм, повышение сухожильных рефлексов. Глазные симптомы тиреотоксикоза — симптомы Грефе, Дальримпля и др.

Синдром катаболических нарушений: потеря массы тела на фоне повышенного аппетита, субфебрильная температура тела, мышечная слабость.

При длительном и плохо компенсированном гипертиреозе возможно развитие остеопороза. Вследствие катаболизма белковой матрицы костной ткани кость теряет кальций с развитием гиперкальциемии и гиперкальциурии.

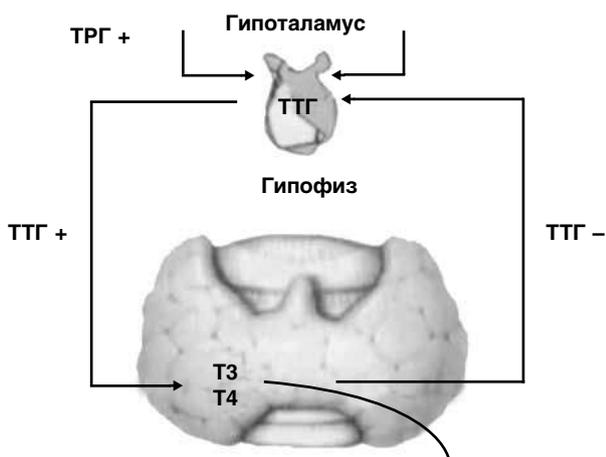


Рис. 2. Схема регуляции синтеза и секреции гормонов щитовидной железы

Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта: неустойчивый стул, нарушение функции печени вплоть до развития гепатита.

Изменение других эндокринных органов: нарушение менструального цикла (задержка, аменорея), фиброзно-кистозная мастопатия, гинекомастия у мужчин. Нарушение толерантности к углеводам. С диффузным токсическим зобом могут сочетаться два самостоятельных аутоиммунных заболевания: аутоиммунная офтальмопатия и претибиальная микседема.

В результате действия избытка тиреотропных гормонов при тяжелых формах тиреотоксикоза нарушается функция почек и половых желез, развивается анемический синдром.

С учетом вышеизложенного, **обследование больных с ДТЗ необходимо проводить в таком порядке:** осмотр и пальпация ЩЖ, тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование с особым акцентом на состояние сердечно-сосудистой и нервной систем, кожи, глаз. Диагностика ДТЗ на основании клинических данных возможна только в типичных случаях, при своевременном обращении больных к эндокринологу. Клинические симптомы тиреотоксикоза обычно служат лишь поводом к комплексной лабораторно-инструментальной диагностике. В обязательный диагностический алгоритм входит гормональное исследование (определение уровней трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), свободных фракций T_3 и T_4 , а также ТТГ, с применением высокочувствительных методов), определение антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), которые при ДТЗ рассматриваются как маркеры наличия у больных ДТЗ тиреостимулирующих антител, а также подтверждают наличие аутоиммунного процесса в ЩЖ, определение титра антител к рецепторам ТТГ.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) определяется степень увеличения ЩЖ, гипозоногенность паренхимы. Эффективность диагностики определяется правильным подбором диагностических тестов.

Существует три метода лечения ДТЗ — медикаментозный, хирургический и применение радиоактивного йода. Для медикаментозной терапии используются производные тиомочевины — тионамиды или тиреостатики (тимазол, карбимазол, пропилтиоурацил). Эти препараты тормозят выработку тиреоидных гормонов. Основное

действие указанных препаратов обусловлено ингибированием [6] двух стадий: органификации и конденсации. Указанные эффекты осуществляются путем снижения активности пероксидазы, недостаточность которой способствует уменьшению скорости окисления и органификации йода. Препараты конкурируют в тиреоглобулине с тирозильными группами за йод и выводят его из процесса биосинтеза тиреоидных гормонов [7]. Кроме того, тионамиды способны связывать тиреоглобулин и, изменяя его конформацию, переводить его в более устойчивую к последующему гидролизу форму.

Есть данные о том, что тионамиды снижают образование АТ-ТТГ и других антител к ЩЖ. Это их действие может быть связано с тем, что они снижают образование различных сигнальных молекул тироцитами. В качестве доказательства иммуносупрессивного действия тионамидов рассматривается факт, что после курса тиреостатической терапии повышается количество и активность CD8-клеток. Подчеркивается, что изменения в этой популяции клеток происходят обратно пропорционально уровню T_3 в крови, являющегося одним из показателей тяжести тиреотоксикоза [8, 9].

При ДТЗ и без лечения наблюдается лейкопения. Побочным эффектом тиреостатиков является угнетение костномозговой функции, которое может привести к агранулоцитозу. В связи с этим препарат следует назначать больным с уровнем лейкоцитов больше $4,0 \times 10^9/\text{л}$. Контроль клинического анализа крови должен осуществляться через 1–2 недели в течение первого месяца лечения, затем ежемесячно. В случае возникновения лихорадки, боли в горле, диареи необходимо срочное определение числа лейкоцитов, так как эти симптомы могут быть признаками агранулоцитоза.

В настоящее время на Украинском фармацевтическом рынке появился новый антитиреоидный препарат карбимазол (Эспа-карб). Это антитиреоидное средство представляет собой серосодержащее производное имидазола. Препараты группы тионамидов, к которым относятся карбимазол, тиамазол, пропилтиоурацил уже более 50 лет широко используются во всем мире для лечения гипертиреоза. Вместе с тем, в мире существуют некоторые предпочтения. Так, в Великобритании, Германии, Австрии, Франции, Австралии и Новой Зеландии предпочтение отдают именно карбимазолу. В США, Канаде, Японии используют тиамазол, хотя в подавляющем большинстве случаев для лечения ДТЗ применяют радиоактивный йод.

Относительно клинических аспектов применения карбимазола следует упомянуть данные Кокрановского обзора [10], свидетельствующие, что именно карбимазол показал более благоприятный профиль безопасности, т.е. меньшую частоту побочных эффектов. Карбимазол после абсорбции в желудочно-кишечном тракте конвертируется в активную форму тиамазола, после чего оказывает необходимое терапевтическое воздействие. Большинство больных хорошо переносят карбимазол. В 1–7% случаев могут развиваться аллергические реакции в виде кожной сыпи, зуда, боли в суставах, тошноты. Иногда они проходят самостоятельно. При необходимости доза карбимазола уменьшается, назначаются антигистаминные препараты.



В последние годы среди европейских эндокринологов появилась тенденция к снижению начальных доз тиронамидов до 15 мг в сутки. Уменьшение дозы препарата не влияет на сроки достижения эутиреоза, в то же время снижает частоту дозозависимых осложнений.

Помимо тиреостатиков при ДТЗ используются симптоматические средства — блокаторы β -адренорецепторов в первые 2–3 недели, затем постепенно их отменяют, глюкокортикоиды при гипокортицизме и аутоиммунном тиреоидите. При недостаточности кровообращения назначаются сердечные гликозиды в небольших дозах, диуретики.

Основанием для прекращения тиреостатической терапии после 1,5–2-летнего ее проведения являются: стойкий клинический эутиреоз, нормальные уровни T_3 и T_4 , а также их соотношение (в норме — до 0,2), содержание ТТГ должно быть в пределах нормы. Следует обращать внимание также на уровень противотиреоидных антител (к ТГ и МА). Они не имеют патогенетического значения при ДТЗ, но являются маркерами наличия в крови тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов, при снижении титра которых происходит уменьшение уровня противотиреоидных антител. В прогностическом плане большое значение имеет определение титра АТ к рецептору ТТГ, повышенный уровень зачастую свидетельствует о необходимости хирургического лечения [11, 12].

Следует подчеркнуть, что в последние десятилетия клиническое течение ДТЗ имеет определенные особенности, преимущественно у лиц старше 40–50 лет. Определяется «смягчение» симптоматики — менее выраженная тахикардия, уменьшение пульсового давления, менее отчетливы нейровегетативные проявления. Изменился характер самой ЩЖ — чаще выявляется ее плотность, дольчатость, характерная для ЩЖ у больных с АИТ, большие размеры. Отмечается более быстрая реакция на тиреостатическую терапию, что послужило основанием к несвоевременному прекращению этой терапии. Это, в свою очередь, приводит к развитию рецидива заболевания. Однако нельзя исключить возникновение рецидивов после длительного приема тиреостатиков. Чаще наблюдаются торпиднотекущие рецидивирующие формы ДТЗ, протекающие с выраженным аутоиммунным компонентом.

При возникновении рецидива заболевания после длительного непрерывного курса тиреостатической терапии, повторных рецидивов больному следует рекомендовать оперативное лечение.

В клинической практике иногда стали применяться прерывистые курсы анти тиреоидной терапии, не соблюдается принцип непрерывной длительной тиреостатической терапии (до 1,5–2 лет) минимальными поддерживающими дозами, возможно — в сочетании с приемом тиреоидных гормонов. Особенно опасны прерывистые курсы у лиц пожилого возраста, на фоне которых нередко возникают нарушения сердечного ритма (пароксизмальная либо постоянная мерцательная аритмия, недостаточность кровообращения). Этому способствует и сопутствующая сердечно-сосудистая патология, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь.

Следует обратить внимание на особенности клинических проявлений гипертиреоза у лиц пожилого возраста. Так, у пожилых пациентов с тиреотоксикозом на первый

план выступает нарушение дисфункции сердечно-сосудистой системы. На фоне относительно стабильного самочувствия, небольшого снижения массы тела или даже при стабильной массе тела, иногда ухудшения настроения развивается тахисистолическая форма мерцательной аритмии с недостаточностью кровообращения: одышкой, отеками, вплоть до анасарки и асцита. У этих больных обычно не отмечаются эмоциональная лабильность, имеют место сухость кожного покрова, наблюдается крупноразмашистый тремор пальцев рук, глазные симптомы либо слабо выражены, либо отсутствуют. ЩЖ обычно небольших размеров. Часто выявляются автономно функционирующие узловые образования в ЩЖ. Указанные нетипичные проявления тиреотоксикоза у пациентов старшей возрастной группы зачастую приводят к ошибочной диагностике первичной сердечной патологии и неэффективности терапии в кардиологическом отделении.

Показания к консервативной терапии гипертиреоза:

- впервые выявленный диффузный токсический зоб;
- отсутствие узловых образований;
- отсутствие тяжелых осложнений тиреотоксикоза;
- достаточная комплаентность пациента;
- возможность квалифицированного контроля лечения.

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что основными препаратами для лечения гипертиреоза являются тиронамиды. Украинские эндокринологи теперь имеют возможность использовать карбимазол в коррекции гипертиреоза и накапливать свой клинический опыт.

Литература

1. Мкртумян А.М. Заболевания щитовидной железы. Руководство для врачей / А.М. Мкртумян, С.В. Подачина, Н.А. Петунина. — М.: Медфорум, 2012. — 128 с.
2. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия / Н.Ю. Сириденко, И.М. Беловалова, М.С. Шеремета [и др.]; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МАИ-Принт, 2012. — 143 с.
3. Килимчук В. Основные принципы диагностики и лечения гипертиреоза / В. Килимчук // Здоров'я України. — 2013. — №1. — С. 1–3.
4. Reid J.R. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment [Text] / J.R. Reid, S.F. Wheeler // Am. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 72 (4). — P. 623–630.
5. Campbell K. Evaluating and managing patients with thyrotoxicosis / K. Campbell, M. Doogue // Australian family physician. — 2012. — Vol. 41, Suppl. 8. — P. 564–572.
6. Паньків В.І. Тиреостатическі препарати в терапії диффузного токсического зоба / В.І. Паньків // Міжнарод. ендокринолог. журн. — 2013. — №3 (51). — С. 1–7.
7. Абрамова Н.А. Консервативне лікування хвороби Грейвса: принципи, маркери рецидива і ремісії / Н.А. Абрамова, В.В. Фалеев // Проблеми ендокринології. — 2005. — Т. 51, №6. — С. 44–49.
8. Vitug A.C. Hepatotoxicity from antithyroid drugs / A.C. Vitug, J.M. Goldman // Horm. Res. — 1985. — Vol. 21. — P. 229–234.
9. Volpe R. The immunomodulatory effects of anti-thyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells, affecting thyrocyte-immunocyte signalling: a review / R. Volpe // Current Pharmaceutical Design. — 2001. — Vol. 7. — P. 451–460.
10. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism (Review) / P. Abraham, A. Avenell, S.C. McGeoch [et al.] // The Cochrane Library. — 2010. — Issue 1.
11. Кравчун Н.А. Диффузний токсический зоб, класическіє і атипичні форми (клініка, діагностика, лікування) [Текст] / Н.А. Кравчун // Пробл. ендокрин. патології. — 2006. — №2. — С. 88–94.
12. 100 избранных лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. — Харьков: С.А.М., 2009. — 948 с.
