

ЛД-16

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

Кафедра внутренних болезней №2

Диффузный токсический зоб

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

основной профессиональной образовательной программы высшего образования –
программы специалитета по специальности

31.05.01 Лечебное дело,

Владикавказ

Методические материалы предназначены для обучения студентов 5 курса (9 семестр) лечебного факультета ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России по дисциплине «Эндокринология».

СОСТАВИТЕЛИ:

Доцент кафедры внутренних болезней № 2, к.м.н. З.Т. Цаболова

Доцент кафедры внутренних болезней № 2, к.м.н. А.Б. Кусова

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Ремизов О.В. -д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО СОГМА, зав. кафедрой ЮНЕСКО

Фидарова М. Ю. -гл. врач ГБУЗ «Республиканский эндокринологический диспансер» Минздрава РСО-Алания

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) (болезнь Базедова–Грейвса, болезнь Пари) — системное аутоиммунное заболевание с наследственной предрасположенностью, в основе которого лежит выработка стимулирующих аутоантител к рецепторам ТТГ, расположенным на тиреоцитах, клинически проявляющееся поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстращитовидной патологией (эндокринная офтальмопатия (ЭОП), претибиальная микседема, акропатия). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является облигатным для постановки диагноза. В большинстве случаев наибольшее клиническое значение при болезни Грейвса (БГ) имеет поражение ЩЖ. Заболевание впервые описали Роберт Джеймс Грейвс в 1835 году в Дублине (Ирландия), а в 1840 году – немецкий врач Карл Адольф фон Базедов в Мерзебурге (Германия) (“мерзебургская триада Базедова” – экзофтальм, тахикардия, зоб).

Женщины заболевают БГ в 10–20 раз чаще, заболевание приходится на молодой и средний возраст. В регионах с нормальным уровнем обеспечения БГ является наиболее частой причиной стойкого тиреотоксикоза, а в йододефицитных регионах в этиологической структуре токсического зоба БГ конкурирует с функциональной автономией ЩЖ (узловой и многоузловой токсический зоб). Диффузный токсический зоб составляет до 80% всех случаев гиперфункции ЩЖ. Но проблема тиреотоксикоза определяется не столько его распространенностью, сколько тяжестью последствий: влияя на обменные процессы, он ведет к развитию тяжелых изменений во многих системах организма (сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, репродуктивной и др.).

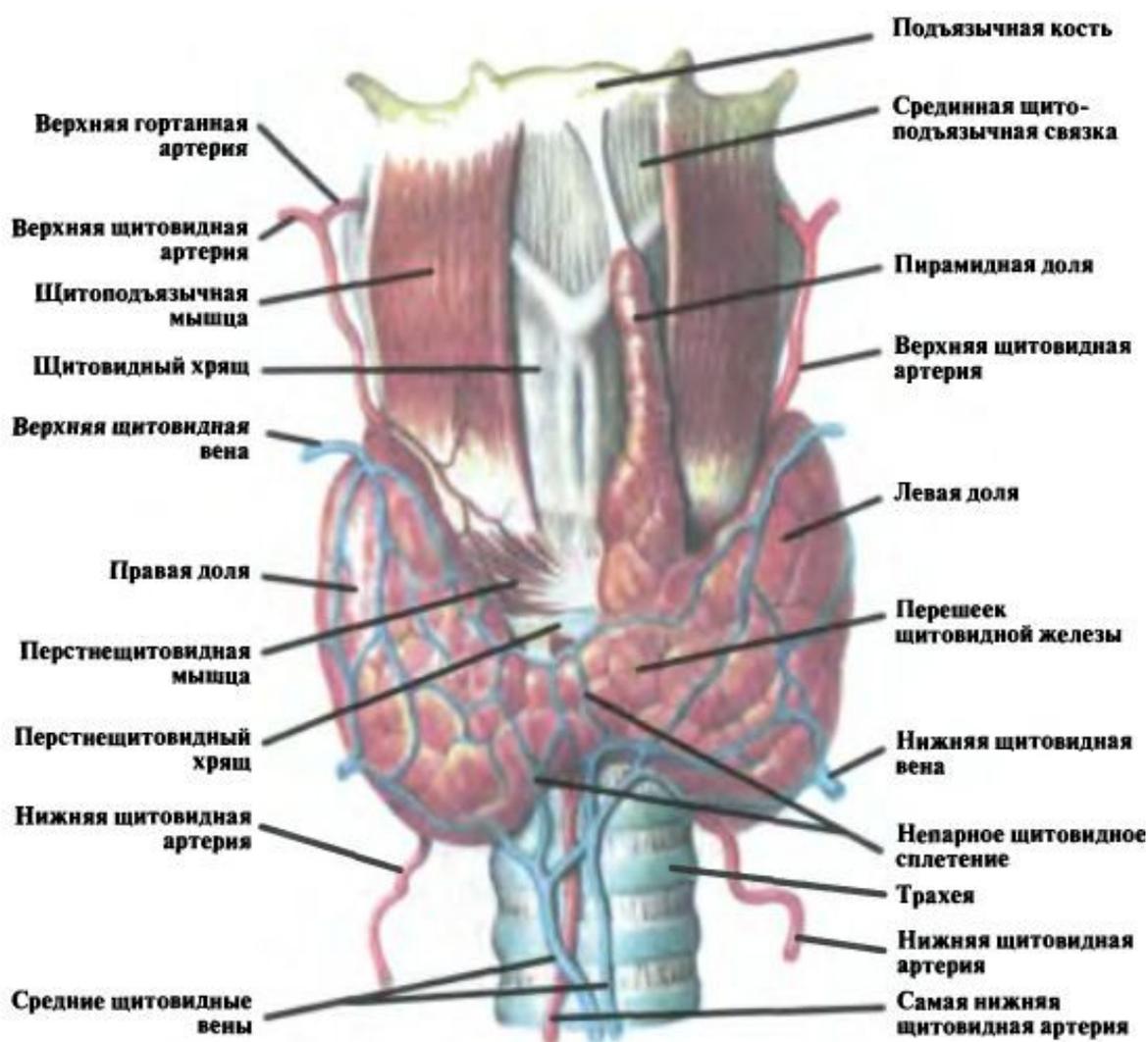
В России в качестве синонима термина “болезнь Грейвса” (“болезнь Базедова”) традиционно используется термин “диффузный токсический зоб”, который не лишен ряда существенных недостатков. Во-первых, он характеризует лишь макроскопическое (диффузный зоб) и функциональное (токсический зоб) изменение ЩЖ, которое не является облигатным для болезни Грейвса: с одной стороны, увеличения железы может не быть, с другой – зоб может быть не диффузным. Во-вторых, диффузное увеличение ЩЖ в сочетании с тиреотоксикозом может иметь место при других заболеваниях, в частности при так называемой диффузной функциональной автономии. Использование более широкого термина “болезнь” (а не просто “токсический зоб”) применительно к обсуждаемому заболеванию, скорее всего, более оправдано, поскольку он в большей мере подчеркивает системность аутоиммунного процесса. Кроме того, во всем мире традиционно наиболее часто используется термин “болезнь Грейвса”, а в немецкоговорящих странах – “болезнь Базедова”.

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа (ЩЖ) является самой крупной эндокринной железой человеческого организма, имеющей только внутрисекреторную функцию. Щитовидная железа располагается на передней поверхности шеи, прикрывая спереди и по бокам верхние кольца трахеи. Ее масса у взрослого человека

составляет около 15—20 г. Будучи подковообразной формы, она состоит из двух долей и перешейка, располагающихся на передней поверхности трахеи и по ее бокам (рис. 1). Иногда от перешейка отходит дополнительная пирамидальная доля. ЩЖ развивается из выпячивания середины дна первичной глотки. Закладка щитовидной железы происходит на 3–5 неделе эмбрионального развития, а с 10–12 недели она приобретает способность захватывать йод, к 18–20 неделе она начинает продуцировать тиреоидные гормоны. При нарушениях эмбриогенеза ЩЖ могут развиваться различные аномалии ее расположения. К ним относятся кисты щитовидного протока, язычная ЩЖ, а также срединные и боковые остатки тиреоидной ткани.

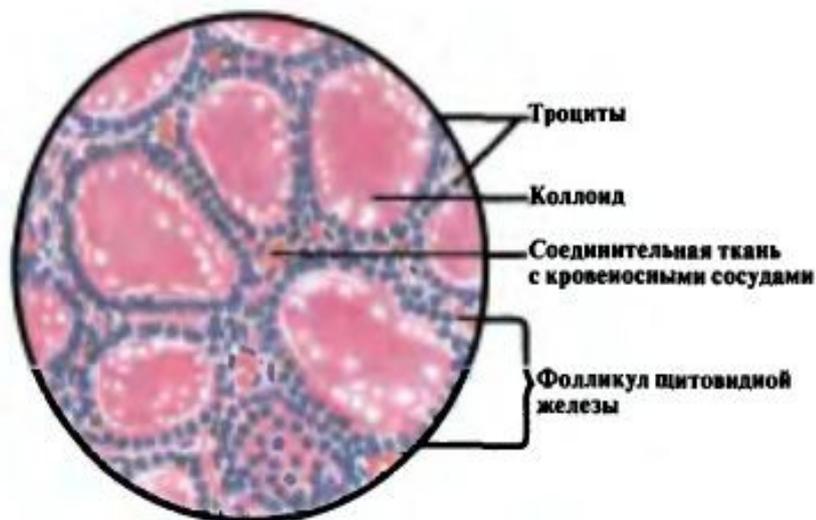
Рис.1 Щитовидная железа



ЩЖ состоит из клеток двух разных видов: фолликулярных и парафолликулярных (С-клетки). Фолликулярные клетки, продуцирующие тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), формируют в железе многочисленные фолликулы, каждый из которых состоит из центральной полости, заполненной коллоидом, главной составляющей которого является белок тиреоглобулин, окруженный одним

слоем кубовидных эпителиальных клеток (рис. 2). Парафолликулярные клетки (С-клетки) продуцируют белковый гормон кальцитонин.

Рис.2 Гистологическое строение щитовидной железы



Необходимым структурным компонентом тиреоидных гормонов является йод. Этот микроэлемент практически полностью всасывается в кишечнике, откуда в ионизированной форме поступает в плазму крови. Перенос йода внутрь тироцита энергозависим и осуществляется сопряженно с обратной транспортировкой натрия натрий-йодидным симпортером (NIS). В клетках ион йода окисляется, после чего подвергается органификации, присоединяясь к остаткам молекул аминокислоты тирозина, которые присутствуют в тиреоглобулине, синтезируемом фолликулярными клетками. После этого тиреоглобулин изменяет свою структуру таким образом, что тирозильные остатки сближаются друг с другом, облегчая реакцию конденсации между ними. Йодирование тирозильных остатков и реакция конденсации происходят при участии тиреоидной пероксидазы щитовидной железы (ТПО), локализованной в микросомальной фракции фолликулярных клеток. Далее содержащий связанные йодтиронины тиреоглобулин транспортируется через апикальную мембрану вновь поступает в тироциты, перемещается к их базальной мембране, высвобождает йодтиронины, которые выделяются в кровь. Попав в кровь, Т4 и Т3 разносятся по организму в основном в связанном с белками плазмы (тироксинсвязывающий глобулин, преальбумин (транстиретин), альбумин) виде. Период полужизни в крови для Т4 равен 7-9 дням, для Т3 — 2 дням.

Свободные йодтиронины относительно легко проникают сквозь мембрану клеток. Внутриклеточные эффекты тиреоидных гормонов тесно связаны с процессами их метаболизма (в первую очередь с механизмами дейодирования). Самым важным из таких превращений является конверсия Т4 в более активный Т3. Поскольку с рецепторами тиреоидных гормонов непосредственно взаимодействует

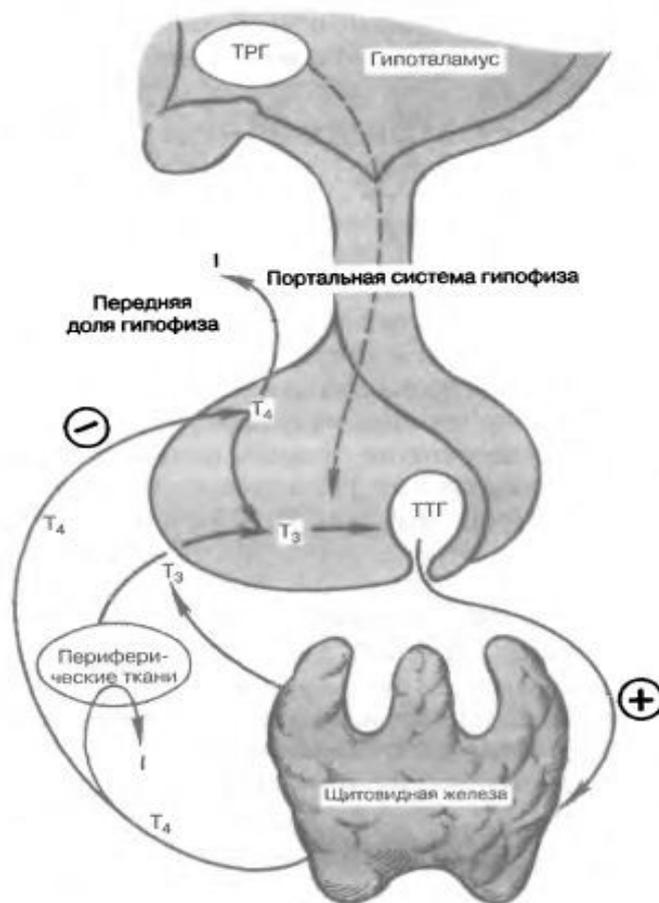
преимущественно Т3, а не Т4, последний принято рассматривать как прогормон, а Т3 — как истинный гормон. Т3 воздействуя на специфические ядерные рецепторы, которые присутствуют в большинстве клеток, приводит к изменению экспрессии различных генов, что проявляется физиологическими эффектами тиреоидных гормонов, главным из которых является регуляция и поддержание основного обмена. Лишь 5— 10 % циркулирующего в крови Т3 синтезируется непосредственно ЩЖ; его большая часть образуется в результате дейодирования Т4 в периферических тканях. Превращение (конверсия) Т4 в Т3 катализируется различными дейодиназами, обладающими тканевой специфичностью.

Регуляция функции щитовидной железы находится под контролем гипоталамуса, вырабатывающего тиреотропин-рилизинг-фактор (тиреолиберин), под влиянием которого происходит выброс тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), стимулирующего выработку щитовидной железой Т3 и Т4. Между уровнем тиреоидных гормонов в крови и ТТГ существует отрицательная обратная связь, за счет которой поддерживается их оптимальная концентрация в крови.

Роль тиреоидных гормонов:

- повышают чувствительность адренорецепторов, увеличивая частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление;
- на внутриутробном этапе способствуют дифференцировке тканей (нервной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной систем), в периоды детства — становлению психической деятельности;
- повышают потребление кислорода и уровень основного обмена:
 - о активируя синтез белков (в т. ч. ферментов);
 - о увеличивая захват ионов кальция из крови;
 - о активируя процессы гликогенолиза, липолиза, протеолиза;
 - о способствуя транспорту глюкозы и аминокислот в клетку;
 - о увеличивая теплопродукцию.

Рис. 3. Регуляция секреции тиреоидных гормонов



ЭТИОЛОГИЯ

К настоящему времени стало практически очевидно, что последним этапом патогенеза болезни Грейвса является выработка тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ), которые связываются с рецептором ТТГ (рТТГ) и активируют его. Многие иммунологические аспекты болезни Грейвса сходны с таковыми при классическом аутоиммунном тиреоидите (аутоиммунном гипотиреозе), и эти заболевания в ряде случаев встречаются в одной и той же семье. При этом факторы, которые обуславливают развитие различных вариантов аутоиммунного заболевания ЩЖ у лиц со сходной генетической предрасположенностью, до настоящего времени остаются неизвестными.

Генетические факторы

О генетической предрасположенности свидетельствует выявление циркулирующих аутоантител у 50% родственников ДТЗ, частое обнаружение у больных гаплотипа HLA DR3, нередкое сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями. Сочетание ДТЗ с аутоиммунной хронической надпочечниковой недостаточностью, сахарным диабетом 1-го типа, а также другими аутоиммунными эндокринопатиями обозначается как аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа. Наследственная предрасположенность при действии триггерных факторов (вирусная инфекция, стрессы и т. д.) ведет к появлению в организме тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов — LATS-факторов (long action thyreoid stimulator, длительно действующий тиреоидный стимулятор). Вступая во взаимодействие с рецепторами к тиреотропному гормону на

тиреоцитах, тиреоидстимулирующие антитела вызывают увеличение синтеза гормонов Т4 и Т3, что и приводит к возникновению состояния тиреотоксикоза.

Факторы окружающей среды

Пациенты с болезнью Грейвса на стрессовые события в жизни, случившиеся в течение последнего года, указывают чаще, чем лица, включенные в контрольную группу, что все-таки не до конца убедительно свидетельствует о роли стресса в патогенезе этого заболевания.

Значительное увеличение потребления йода в регионах йодного дефицита, с одной стороны, может привести к увеличению заболеваемости тиреотоксикозом за счет декомпенсации функциональной автономии ЩЖ и, с другой стороны, ускорить манифестацию болезни Грейвса у предрасположенных лиц. Курение имеет слабую ассоциацию с увеличением заболеваемости болезнью Грейвса, но при этом является наиболее важным фактором риска манифестации и прогрессирования эндокринной офтальмопатии (ЭОП). С научной позиции большой интерес представляют ятрогенные причины, способствующие развитию болезни Грейвса. В частности, описано несколько случаев развития заболевания на фоне назначения иммуномодуляторов, таких как интерферон (β -IFN), и на фоне интенсивной антиретровирусной терапии (а в клинической практике необходимо дифференцировать болезнь Грейвса с тиреотоксической фазой цитокин-индуцированного тиреоидита, который на фоне терапии препаратами интерферона развивается значительно чаще, чем болезнь Грейвса). Не менее интересный пример – развитие болезни Грейвса у трети пациентов с рассеянным склерозом, которые получают лечение моноклональными антителами к ТТклеткам. В этом случае в патогенезе болезни Грейвса может иметь значение индукция аутоиммунного ответа за счет сдвига соотношения Th1/Th2 или изменения со стороны ТТрегулирующих клеток. Другим примером индуцированного иммунологического сдвига в принципе могла бы быть одновременная ремиссия болезни Грейвса и аллергических заболеваний. Это свидетельствует о том, что усиленный Th2-ответ является неблагоприятным показателем. Эти данные и привлекают тем, что потенциально, вмешавшись в иммунорегуляторные процессы, можно было бы добиться ремиссии болезни Грейвса, однако это несет скрытую угрозу индукции таких Th1-зависимых заболеваний, как рассеянный склероз и сахарный диабет типа 1.

Антитела к рецептору ТТГ

Сложившаяся на сегодняшний день номенклатура антител к рецептору ТТГ (ат-рТТГ) создала некоторую путаницу. Клонирование ат-рТТГ существенно продвинуло наши представления о принципах взаимодействия антигена и антитела и позволило создать значительно более совершенные тест-системы. Однако полное понимание структурных и функциональных взаимоотношений ат-рТТГ с самим рецептором не достигнуто в связи с тем, что отсутствуют моноклональные антитела к человеческому рТТГ. Кроме того, нет приемлемых для практики систем определения стимулирующих антител к рТТГ (в отличие от антител, которые просто могут связываться с рТТГ). Другая проблема заключается в том, что, несмотря на значительные усилия, предпринятые в этом направлении, на сегодняшний день отсутствует адекватная животная модель, которая бы в полной мере соответствовала болезни Грейвса.

Рецептор ТТГ представляет собой молекулу, связанную с G-белком, которая состоит из 379 аминокислот эктодомена, 7 связанных с мембраной цепочек и

короткого внутриклеточного хвоста. Сборка рецептора осуществляется за счет расщепления синтезированной на мембране единой цепочки на А- и В-субъединицы с потерей около 50 аминокислот с С-конца. Субъединица А образует большую часть эктодомена, а субъединица В – остаток рецептора, после чего они соединяются дисульфидными мостиками. Субъединица А в культуре тиреоцитов выдается над поверхностью и может быть выделена и химически стабилизирована в таком виде, в котором она будет реагировать с антителами и, таким образом, может быть использована для их определения.

Антитела, которые стимулируют рТТГ, связываются исключительно с N-концевым фрагментом его молекулы, а те антитела, которые блокируют рецептор, предотвращая его связывание с ТТГ, – исключительно с С-концевым фрагментом, при этом эпитопы для тех и для других антител в значительной мере накладываются друг на друга, а степень этого наложения может зависеть от конформационных изменений всего белка. Опубликованы данные о том, что может существовать и третий вариант связывания антител с рецептором, при котором антитело его связывает без каких-либо функциональных последствий. Следовательно, могут существовать антитела, которые в дальнейшем могут быть выявлены более новыми методами у пациентов, у которых старыми методами эти антитела ранее не определялись. Принимая во внимание возможность попеременной продукции различных вариантов ат-рТТГ, становится понятным, что рТТГ и антитела к нему обладают исключительными и необычными свойствами, изучение которых приблизит нас к выяснению патогенеза болезни Грейвса.

Другие компоненты иммунного ответа

При болезни Грейвса в ЩЖ обнаруживается поликлональный Т-клеточный ответ, о чем свидетельствует микрогетерогенность транскриптов гена рецептора Т-лимфоцитов V. Причем речь идет о гетерогенности как Т-клеток, так и аутоантигенов ЩЖ. До 80% пациентов с болезнью Грейвса имеют антитела (и, следовательно, CD4+ Т-клетки), которые реагируют с тиреоидной пероксидазой (аттТПО). С несколько меньшей частотой встречаются антитела к тиреоглобулину (аттТГ).

Сама по себе ЩЖ является местом, где осуществляется синтез аутоантител, но только на поздних стадиях заболевания. При этом не вполне понятно, как цитокиновый профиль – Th1 или Th2 – может экспрессировать в ЩЖ, что возможно, обусловлено большой продолжительностью и разнообразием аутоиммунного ответа. Сами клетки ЩЖ экспрессируют ряд провоспалительных молекул в ответ на действие цитокинов и сублетальных атак коммента, которые могут происходить при болезни Грейвса. В результате сам тиреоцит может влиять на прогрессирование аутоиммунного процесса. Судя по всему, индивидуальные особенности регуляции этих взаимодействий являются как минимум одной из детерминант различного клинического течения болезни Грейвса, в частности ее тяжести, степени увеличения ЩЖ и прогноза эффективности тиреостатической терапии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классическая мерзбургская триада (зоб, тахикардия, экзофтальм), описанная еще Карлом Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов.

Как указывалось, клиническая картина БГ определяется синдромом теротоксикоза, для которого характерны похудения, часто на фоне повышенного

аппетита, потливость, тахикардия и ощущение сердебиения, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожь рук, а порой всего тела. У пожилых пациентов тиреотоксикоз любого генеза часто протекает олигоо или моносимптомно (вечерний субфебрилитет, аритмии) или даже атипично (анорексия, неврологическая симптоматика). При пальпаторном исследовании примерно у 80% пациентов удается выявить увеличение ЩЖ, порой весьма значительное.

В ряде случаев при БГ на первое место могут выходить проявления ЭОП. Здесь следует оговориться, что наличие у пациента выраженной ЭОП позволяет практически безошибочно установить пациенту этиологический диагноз уже по клинической картине, поскольку среди заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, ЭОП сочетается только с БГ.

Нервная система. Поражение нервной системы при тиреотоксикозе возникает практически всегда, поэтому раньше его называли «нейротиреозом» или «тиреоневрозом». В патологический процесс вовлекаются центральная нервная система, периферические нервы и мышцы.

Воздействие избытка тиреоидных гормонов в первую очередь приводит к развитию симптоматики неврастенического характера. Типичны жалобы на повышенную возбудимость, беспокойство, раздражительность, навязчивые страхи, бессонницу, отмечается изменение поведения — суетливость, плаксивость, избыточная моторная активность, потеря способности концентрировать внимание (больной резко переключается с одной мысли на другую), эмоциональная неустойчивость с быстрой сменой настроения от ажитации до депрессии. Истинные психозы редки. Синдром заторможенности и депрессии, названный «апатичным тиреотоксикозом», обычно возникает у пожилых больных. Фобические проявления весьма характерны для тиреотоксикоза. Часто возникает кардиофобия, клаустрофобия, социофобия.

В ответ на физическую и эмоциональную нагрузку возникают панические атаки, проявляющиеся резким учащением пульса, повышением артериального давления, побледнением кожи, сухостью во рту, ознобоподобным дрожанием, страхом смерти.

Невротические симптомы при тиреотоксикозе неспецифичны, а по мере развития и утяжеления заболевания угасают, сменяясь тяжелыми органическими поражениями.

Тремор — ранний симптом тиреотоксикоза. Этот гиперкинез сохраняется и в покое, и при движениях, причем эмоциональная провокация усиливает его выраженность. Тремор захватывает руки (симптом Мари — тремор пальцев вытянутых рук), веки, язык, а иногда и все тело («симптом телеграфного столба»). Дрожь постоянная, она мешает выполнять работу, писать, рисовать.

По мере утяжеления заболевания прогрессируют быстрая утомляемость, мышечная слабость, диффузное похудение, атрофия мышц. У некоторых больных мышечная слабость достигает крайней степени тяжести и даже приводит к смерти. Исключительно редко при тяжелом тиреотоксикозе могут внезапно возникнуть приступы генерализованной мышечной слабости (периодический тиреотоксический гипокалиемический паралич), захватывающей мышцы туловища и конечностей, в том числе и дыхательные мышцы. В некоторых случаях параличу предшествуют приступы слабости в ногах, парестезии, патологическая утомляемость мышц. Паралич развивается бурно. Такие приступы иногда могут быть единственным проявлением тиреотоксикоза. При электромиографии у

больных с периодическим параличом выявляются полифазия, уменьшение потенциалов действия, наличие спонтанной активности мышечных волокон и фасцикуляций.

Хроническая тиреотоксическая миопатия возникает при длительном течении тиреотоксикоза, характеризуется прогрессирующей слабостью и утомляемостью в проксимальных группах мышц конечностей, чаще ног. Отмечаются затруднения при подъеме по лестнице, вставании со стула, расчесывании волос. Постепенно развивается симметричная гипотрофия мышц проксимальных отделов конечностей.

Сердечно-сосудистая система. Наиболее важным органом-мишенью при нарушениях функции щитовидной железы является сердце. В 1899 г. R. Kraus ввел термин «тиреотоксическое сердце», под которым понимается симптомокомплекс нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, вызванных токсическим действием избытка тиреоидных гормонов, характеризующимся развитием гиперфункции, гипертрофии, дистрофии, кардиосклероза и сердечной недостаточности.

Патогенез сердечно-сосудистых нарушений при тиреотоксикозе связан со способностью ТГ непосредственно связываться с кардиомиоцитами, оказывая положительный инотропный эффект. Кроме того, повышая чувствительность и экспрессию адренорецепторов, тиреоидные гормоны обуславливают значительные изменения гемодинамики и развитие острой патологии сердца, особенно у больных с ишемической болезнью сердца (рис. 4). Происходит увеличение ЧСС, повышение ударного объема (УО) и минутного объема (МО), ускорение кровотока, снижение общего и периферического сопротивления сосудов (ОПСС), изменение артериального давления. Систолическое давление умеренно нарастает, диастолическое остается нормальным или пониженным, вследствие чего увеличивается пульсовое давление. Помимо всего перечисленного тиреотоксикоз сопровождается увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК) и эритроцитарной массы. Причиной увеличения ОЦК является изменение сывороточного уровня эритропоэтина в соответствии с изменением сывороточного уровня тироксина, что приводит к увеличению массы эритроцитов. В результате увеличения минутного объема и массы циркулирующей крови, с одной стороны, и снижения периферического сопротивления, с другой, увеличиваются пульсовое давление и нагрузка на сердце в диастолу.

Основными клиническими проявлениями патологии сердца при тиреотоксикозе являются синусовая тахикардия, мерцание предсердий (МП), сердечная недостаточность и метаболическая форма стенокардии. В случае наличия у пациента ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни, пороков сердца тиреотоксикоз лишь ускорит возникновение аритмий. Существует прямая зависимость МП от степени тяжести и длительности заболевания.

Основной особенностью синусовой тахикардии является то, что она не исчезает во время сна и незначительная физическая нагрузка резко увеличивает частоту сердечных сокращений. В редких случаях встречается синусовая брадикардия. Это может быть связано с врожденными изменениями либо с истощением функции синусового узла с развитием синдрома его слабости. Мерцание предсердий встречается в 10–22% случаев, причем частота этой патологии увеличивается с возрастом. В начале заболевания мерцание предсердий

носит пароксизмальный характер, а с прогрессированием тиреотоксикоза может перейти в постоянную форму. У больных молодого возраста без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии после субтотальной резекции щитовидной железы или успешной тиреостатической терапии происходит восстановление синусового ритма. В патогенезе мерцания предсердий важную роль играет нарушение электролитного баланса, точнее, снижение уровня внутриклеточного калия в миокарде, а также истощение номотропной функции синусового узла, что приводит к его истощению и переходу на патологический ритм.

Для тиреотоксикоза более характерны предсердные нарушения ритма, а появление желудочковых аритмий характерно лишь для тяжелой формы. Это может быть связано с более высокой чувствительностью предсердий к аритмогенному действию ТТГ по сравнению с желудочками, так как плотность бета-адренорецепторов в ткани предсердий преобладает. Как правило, желудочковые аритмии встречаются при сочетании тиреотоксикоза с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При наступлении стойкого эутиреоза они сохраняются.

Рис. 4. Патогенез сердечно-сосудистых нарушений.



Пищеварительная система. Потребление пищи увеличивается, у некоторых больных возникает неутолимый аппетит. Несмотря на это, больные обычно худые (больные могут терять в весе до 10—15 кг в месяц при повышенном аппетите). Поскольку тиреоидные гормоны усиливают теплопродукцию, усиливается и теплоотдача за счет потоотделения, что приводит к легкой

полидипсии. Для пожилых пациентов характерна анорексия. Из-за усиления перистальтики стул частый, что связано с усилением моторной функции желудочно-кишечного тракта, что приводит к нарушениям всасывания в первую очередь жирных кислот. Попадая в толстый кишечник, они вызывают усиление секреции. Нарушение всасывания прочих нутриентов повышают осмолярность содержимого тонкой кишки, сопровождаясь развитием осмотической диареи. Однако выраженного нарушения переваривания при тиреотоксикозе не отмечается.

Тиреотоксический экзофтальм. Тиреотоксический экзофтальм встречается всегда на фоне тиреотоксикоза, чаще у женщин. Глазная щель у таких больных распахнута, хотя экзофтальма при этом нет, либо он не превышает 2 мм. Увеличение глазной щели происходит за счет ретракции верхнего века. Могут быть обнаружены и другие симптомы: при взгляде прямо иногда видна полоска склеры между верхним веком и радужкой (симптом Дальримпля). При взгляде вниз опускание верхнего века отстает от движения глазного яблока (симптом Грефе). Эти симптомы обусловлены повышением тонуса гладких мышц, поднимающих верхнее веко. Характерно редкое мигание (симптом Штельвага), нежный тремор век при их смыкании, но веки смыкаются полностью (таб. 1.) Объем движений экстраокулярных мышц не нарушен, глазное дно остается нормальным, функции глаза не страдают. Репозиция глаза не затруднена. Использование инструментальных методов исследования, включая компьютерную томографию и ядерно-магнитный резонанс, доказывает отсутствие изменений в мягких тканях орбиты. Описанные симптомы исчезают на фоне медикаментозной коррекции дисфункции щитовидной железы.

Таб. 1. Глазные симптомы.

Название симптома	Описание
Дальримпля	Широкое раскрытие глазных щелей
Репрева-Мелихова	«Гневный» взгляд
Брауна	Отсутствие сужения глазной щели при смехе
Кохера	Недостаточность зажмуривания
Розенбаха	Дрожание век при смыкании
Грефе	Запаздывание верхнего века при медленном опускании взора вниз
Штельвага	Редкое и неполное мигание
Еллинека	Усиленная пигментация век
Клауса	Усиленный блеск глаз
Гольдцигера	Гиперемия конъюнктивы
Мёбиуса	Недостаточность конвергенции
Жоффруа	Отсутствие морщин на лбу при взоре вверх

Глазные симптомы тиреотоксикоза необходимо отличать от самостоятельного заболевания эндокринной офтальмопатии.

Эндокринная офтальмопатия (Грейвса) — это заболевание связано с поражением периорбитальных тканей аутоиммунного генеза, которое в 95% случаев сочетается с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. В его основе лежит лимфоцитарная инфильтрация всех образований глазницы и ретроорбитальный отек. Основным симптомом офтальмопатии Грейвса — экзофтальм

(рис. 5). Отек и фиброз глазодвигательных мышц приводят к ограничению подвижности глазного яблока и диплопии. Больные жалуются на резь в глазах, светобоязнь, слезотечение. Из-за несмыкания век роговица высыхает и может изъязвляться. Сдавление зрительного нерва и кератит могут привести к слепоте.

Рис. 5. Эндокринная офтальмопатия.



Половая система. Тиреотоксикоз у женщин снижает фертильность и может вызвать олигоменорею. У мужчин подавляется сперматогенез, изредка снижается потенция. Иногда отмечается гинекомастия, обусловленная ускоренным периферическим превращением андрогенов в эстрогены (несмотря на высокий уровень тестостерона). Тиреоидные гормоны увеличивают концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны, и тем самым повышают общее содержание тестостерона и эстрадиола; в то же время уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке могут быть как повышенными, так и нормальными.

Опорно-двигательный аппарат. Усиление катаболизма приводит к слабости и атрофии мышц (тиреотоксическая миопатия). Больные выглядят истощенными. Мышечная слабость проявляется при ходьбе, подъеме в гору, вставании с колен или поднятии тяжестей. В редких случаях встречается преходящий тиреотоксический паралич, длящийся от нескольких минут до нескольких суток.

Повышенный уровень тиреоидных гормонов приводит к отрицательному минеральному балансу с потерей кальция, что проявляется усиленной резорбцией кости и сниженным кишечным всасыванием этого минерала. Резорбция костной ткани преобладает над ее образованием, поэтому концентрация кальция в моче повышена.

У больных гипертиреозом обнаруживаются низкие уровни метаболита витамина D-1,25(OH)₂D, иногда гиперкальциемия и снижение уровня паратгормона в сыворотке. Клинически все эти нарушения приводят к развитию диффузного остеопороза. Возможны боли в костях, патологические переломы, коллапс позвонков, формирование кифоза. Артропатия при тиреотоксикозе развивается редко, по типу гипертрофической остеоартропатии с утолщением фаланг пальцев и периостальными реакциями.

Тиреотоксический криз представляет собой резкое обострение всех симптомов тиреотоксикоза, являясь тяжелым осложнением основного заболевания, сопровождающегося гиперфункцией щитовидной железы (в клинической практике это, как правило, токсический зоб). Развитию криза способствуют следующие факторы:

- длительное отсутствие лечения тиреотоксикоза;
- интеркуррентные инфекционно-воспалительные процессы;
- тяжелая психическая травма;
- значительная физическая нагрузка;
- оперативное лечение любого характера;
- лечение токсического зоба радиоактивным йодом, а также хирургическое лечение заболевания, если предварительно не достигнуто эутиреоидное состояние; в этом случае в результате массивного разрушения щитовидной железы в кровь выделяется большое количество тиреоидных гормонов.

Патогенез криза заключается в чрезмерном поступлении в кровь тиреоидных гормонов и тяжелом токсическом поражении сердечно-сосудистой системы, печени, нервной системы и надпочечников. В клинической картине характерно резкое возбуждение (вплоть до психоза с бредом и галлюцинациями), которое затем сменяется адинамией, сонливостью, мышечной слабостью, апатией. При осмотре: лицо резко гиперемировано; глаза широко раскрыты (выраженный экзофтальм), мигание редкое; профузная потливость, в дальнейшем сменяющаяся сухостью кожи вследствие выраженного обезвоживания; кожа горячая, гиперемированная; высокая температура тела (до 41–42 °С).

Высокое систолическое артериальное давление (АД), диастолическое АД значительно снижено, при далеко зашедшем кризе систолическое АД резко снижается, возможно развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности; тахикардия до 200 ударов в минуту переходит в мерцание предсердий; усиливаются диспептические расстройства: жажда, тошнота, рвота, жидкий стул. Возможны увеличение печени и развитие желтухи. Дальнейшее прогрессирование криза ведет к потере ориентации, симптомам острой надпочечниковой недостаточности. Клинические симптомы криза чаще нарастают в течение нескольких часов. В крови ТТГ может не определяться, уровень же Т4 и Т3 очень высокий. Наблюдается гипергликемия, возрастают значения мочевины, азота, изменяется кислотно-основное состояние и электролитный состав крови — уровень калия повышен, натрия — падает. Характерен лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево.

ДИАГНОСТИКА

В типичных случаях диагностика БГ не вызывает существенных трудностей. При подозрении на наличие у пациента тиреотоксикоза ему показано определение уровня ТТГ высокочувствительным методом (функциональная чувствительность не менее 0,01 мЕд/л).

При обнаружении пониженного уровня ТТГ пациенту проводится определение уровня св. Т4 и св. Т3. Современные лабораторные методы позволяют диагностировать два варианта тиреотоксикоза, которые очень часто являются стадиями одного процесса:

- Субклинический тиреотоксикоз: характеризуется снижением уровня ТТГ в сочетании с нормальными уровнями свободного Т4 и свободного Т3.
- Манифестный (явный) тиреотоксикоз характеризуется снижением уровня ТТГ и повышением уровня свободного Т4 и свободного Т3.

Тиреоглобулин. Повышение уровня тиреоглобулина в сыворотке крови выявляется при различных формах тиреотоксикоза: диффузном токсическом зобе, подостром и аутоиммунном тиреоидите, многоузловом токсическом и нетоксическом зобе, эндемическом зобе, раке щитовидной железы и его метастазах. Для медуллярного рака щитовидной железы характерно нормальное или даже сниженное содержание тиреоглобулина в сыворотке крови. При тиреоидитах концентрация тиреоглобулина в сыворотке крови может не соответствовать степени клинических симптомов тиреотоксикоза.

Супрессивные пробы с Т3 или Т4. При тиреотоксикозе поглощение радиоактивного йода щитовидной железой под влиянием экзогенных тиреоидных гормонов (3 мг левотироксина однократно внутрь либо по 75 мкг/сут тиротиронина внутрь в течение 8 сут) не уменьшается. В последнее время эту пробу используют редко, поскольку разработаны высокочувствительные методы определения ТТГ и методы сцинтиграфии щитовидной железы. Проба противопоказана при заболеваниях сердца и пожилым больным.

После подтверждения наличия у пациента тиреотоксикоза проводится этиологическая диагностика, направленная на выявление конкретного заболевания, которое его обусловило. При БГ при УЗИ примерно в 80% случаев обнаруживается диффузное увеличение ЩЖ. Ультразвуковая картина при БГ не имеет специфических особенностей и характерна для большинства аутоиммунных заболеваний ЩЖ.

Радионуклидное сканирование. Функциональное состояние щитовидной железы можно определить в тесте с захватом радиофармпрепарата (радиоактивного йода или технеция пертехнетата). При использовании изотопа йода области железы, которые захватывают йод, видны на сцинтиграмме. Нефункционирующие области не визуализируются и называются «холодными». Сцинтиграфию

щитовидной железы проводят у больных с тиреотоксикозом и узловым зобом, чтобы выяснить:

- Имеется ли автономный гиперфункционирующий узел, который накапливает весь радиоактивный йод и подавляет функцию нормальной тиреоидной ткани.
- Имеются ли множественные узлы, накапливающие йод.
- Являются ли пальпируемые узлы холодными (гиперфункционирующая ткань располагается между узлами).

Как и при других аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, при БГ могут определяться высокие уровни классических анти тиреоидных антител – ат-ТПО и ат-ТГ (не менее 70–80% случаев). Таким образом, обнаружение классических анти тиреоидных антител не позволяет отличить БГ от хронического аутоиммунного, послеродового и безболевого (“молчащего”) тиреоидита, но может, в сумме с другими признаками, существенно помочь в дифференциальной диагностике БГ и функциональной автономии (ФА) ЩЖ. Следует помнить о том, что ат-ТПО и ат-ТГ могут обнаруживаться у здоровых людей без каких-либо заболеваний ЩЖ. Большее диагностическое значение имеет определение уровня ат-рТТГ.

Тиреостимулирующие аутоантитела — маркеры диффузного токсического зоба. Выпускаются наборы для определения этих аутоантител методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Все аутоантитела к рецепторам ТТГ (включая тиреостимулирующие и тиреоблокирующие аутоантитела) определяют, измеряя связывание IgG из сыворотки больных с рецепторами ТТГ. Эти аутоантитела выявляются примерно у 75% больных с диффузным токсическим зобом. Проба на все аутоантитела к рецепторам ТТГ проще и дешевле, чем проба на тиреостимулирующие аутоантитела.

ЛЕЧЕНИЕ

Прежде всего, планируя лечение, нужно отчетливо понимать, что при БГ речь идет об аутоиммунном заболевании, причиной которого является выработка антител к рТТГ иммунной системой. Вопреки этому, очень часто приходится сталкиваться с представлением о том, что хирургическое удаление части ЩЖ (субтотальная резекция) само по себе способно вызвать ремиссию заболевания (т.е. по сути аутоиммунного процесса). Хотя как хирургия БГ, так и терапия радиоактивным йодом идеологически должны восприниматься лишь как удаление из организма “органа-мишени” аутоиммунной агрессии, ликвидирующее тиреотоксикоз. В настоящее время существует три метода лечения БГ, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

1. Консервативная терапия

Назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением, а также, в отдельных группах пациентов, в качестве базового длительного курса лечения, который в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии. Длительную консервативную терапию имеет смысл планировать далеко не у всех пациентов. В первую очередь речь идет о пациентах с умеренным увеличением объема ЩЖ (до 40 мл) без серьезных тиреотоксических осложнений. Важным условием планирования длительной тиростатической терапии является готовность пациента

следовать рекомендациям врача (комплаентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи. Консервативную терапию нецелесообразно планировать у пациентов с узловыми образованиями в ЩЖ более 1–1,5 см, а также при наличии выраженных осложнений тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, тиреотоксическая миокардиодистрофия, выраженная ее достаточность кровообращения, остеопороз и др.). Практически бессмысленно и, главное, небезопасно для пациента назначение повторных курсов консервативного лечения при развитии рецидива тиреотоксикоза спустя 12–24 местиреостатической терапии.

В качестве основных тиреостатиков на протяжении многих десятилетий в клинической практике во всем мире используются препараты из группы тионамидов: тиамазол (метизол, метимазол, тирозол, мерказолил) и пропилтиоурацил (ПТУ, пропицил). Ключевой механизм действия тионамидов заключается в том, что, попадая в ЩЖ, они подавляют действие тиреоидной пероксидазы, ингибируют окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов. В результате прекращается синтез тиреоидных гормонов и купируется тиреотоксикоз. Тиамазол снижает основной обмен, ускоряет выведение из щитовидной железы йодидов, повышает реципрокную активацию синтеза и выделения гипофизом ТТГ. Он не влияет на тиреотоксикоз, развившийся вследствие высвобождения гормонов после разрушения клеток щитовидной железы (при тиреоидите). Наряду с этим выдвигается гипотеза о том, что тионамиды (в первую очередь тиамазол) обладают эффектами на иммунологические изменения, развивающиеся при БГ. В частности, предполагается, что тионамиды влияют на активность и количество некоторых субпопуляций лимфоцитов, снижают иммуногенность тиреоглобулина за счет уменьшения его йодирования, снижают продукцию простагландинов E₂, IL-1, IL-6 и продукцию тиреоцитами белков теплового шока. Именно с этим связывается тот факт, что в правильно отобранной группе пациентов с БГ на фоне поддержания тионамидами тиреостаз течение 12–24 мес примерно в 20–30% случаев можно ожидать развития стойкой ремиссии заболевания.

Продолжительность действия однократно принятой дозы Тирозола® составляет почти 24 часа, поэтому всю суточную дозу назначают в один прием или разделяют на две разовые дозы. Тирозол® представлен в двух дозировках — 10 мг и 5 мг тиамазола в одной таблетке. Дозировка Тирозола® 10 мг позволяет уменьшить в два раза количество таблеток, принимаемых пациентом, и, соответственно, повысить уровень комплаентности пациента.

Пропилтиоурацил. Блокирует тиреоидную пероксидазу и угнетает превращение ионизированного йода в активную форму (элементарный йод). Нарушает йодирование тирозиновых остатков молекулы тиреоглобулина с образованием моно- и дийодтирозина и, далее, три- и тетраiodтиронина (тироксина). Экстратиреоидное действие заключается в торможении периферической трансформации тетраiodтиронина в трийодтиронин. Устраняет или ослабляет тиреотоксикоз. Обладает зобогенным эффектом (увеличение размеров щитовидной железы), обусловленным повышением секреции тиреотропного гормона гипофиза в ответ на понижение концентрации гормонов щитовидной железы в крови. Средняя суточная дозировка пропилтиоурацила составляет 300–600 мг/сут. Препарат принимают дробно, каждые 8 часов. ПТУ накапливается в щитовидной железе. Показано, что дробный прием ПТУ гораздо

эффективнее однократного приема всей суточной дозы. ПТУ обладает менее продолжительным действием, чем тиамазол

Наиболее приняты два режима назначения тиреостатиков: постоянное титрование дозы препарата, назначенного в виде монотерапии (схема “блокируй”), и его назначение в относительно большей дозе в комбинации с тироксином для поддержания эутиреоза (схема “блокируй и замещай”). Отдаленные результаты лечения обоими методами в плане вероятности развития стойкой ремиссии одинаковы, однако в случае схемы “блокируй и замещай” максимальная вероятность ремиссии достигается после 6-месячного курса терапии, тогда как аналогичные показатели для монотерапии в режиме титрования дозы достигаются только спустя 18–24 мес лечения. В начале курса консервативной терапии, в том числе при подготовке больного к операции, тионамиды назначаются в относительно больших дозах: 30–40 мг тиамазола (на 2 приема) или 300–400 мг ПТУ (на 3–4 приема). На фоне такой терапии спустя 4–6 нед 90% пациентов с тиреотоксикозом средней тяжести удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня св. Т4. Уровень ТТГ может еще долго оставаться сниженным, что не должно служить критерием отсутствия полной компенсации тиреотоксикоза у больных, готовящихся к оперативному лечению. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок большинству пациентов целесообразно назначение бета-адреноблокаторов.

При проведении консервативной терапии после нормализации уровня св. Т4 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и примерно через 2–3 нед переходят на прием поддерживающей дозы (10–15 мг в день). Параллельно, начиная от момента нормализации уровня св. Т4, пациенту назначается левотироксин в дозе 50–150 мкг в день. Такая схема получила название “блокируй и замещай”. Тиреостатик полностью блокирует работу ЩЖ, левотироксин замещает формирующийся дефицит тиреоидных гормонов (компенсированный медикаментозный гипотиреоз). Схема “блокируй и замещай” проста в использовании, поскольку позволяет полностью заблокировать продукцию тиреоидных гормонов, что исключает возможность рецидива тиреотоксикоза. Критерием адекватности терапии является стойкое поддержание нормального уровня св. Т4 и ТТГ (последний может приходить в норму на протяжении нескольких месяцев от начала лечения). Вопреки бытующим представлениям тиреостатики сами по себе не обладают “зобогенным” эффектом. Увеличение объема ЩЖ на фоне их приема закономерно развивается лишь при развитии медикаментозного гипотиреоза – высокий уровень ТТГ в данной ситуации стимулирует исключительно гиперпластические процессы в ЩЖ. Медикаментозный гипотиреоз можно легко компенсировать, назначив левотироксин в рамках схемы “блокируй и замещай”.

Поддерживающая терапия “блокируй и замещай” – 10–15 мг тиамазола и 50–150 мкг левотироксина – продолжается не более 24 мес. Дальнейшее увеличение объема ЩЖ на фоне проводимой консервативной терапии даже при условии стойкого поддержания эутиреоза существенно снижает шансы на успех лечения. После окончания курса лечения препараты отменяются. Наиболее часто рецидив развивается в течение первого года после прекращения терапии.

В целом тиреостатическая терапия достаточно безопасна. Незначительные побочные явления, такие как зуд, крапивница, артралгия, субфебрилитет,

подташнивание, легкие нарушения вкуса и обоняния, обычно транзиторны и выражены весьма умеренно; при их значительной выраженности можно перевести пациента на прием другого препарата. На протяжении всего лечения у пациента с интервалом не менее чем 1 раз в месяц необходимо проводить определение уровня лейкоцитов и тромбоцитов крови. Редким (0,06%), но грозным осложнением приема тионамидов (как тиамазола, так и с практически одинаковой частотой, ПТУ) является агранулоцитоз, казуистически редко – изолированная тромбоцитопения. К другим крайне редким тяжелым побочным эффектам относится острый некроз печени (ПТУ), холестатический гепатит (карбимазол), аутоиммунный инсулиновый синдром с гипогликемическими состояниями, волчаночноподобный синдром и васкулит, которые могут быть ассоциированы с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.

Бета-адреноблокаторы

Пропранолол быстро улучшает состояние больных, блокируя бета-адренорецепторы. Пропранолол несколько снижает и уровень Т₃, тормозя периферическое превращение Т₄ в Т₃. Этот эффект пропранолола, по-видимому, не опосредуется блокадой бета-адренорецепторов. Обычная доза пропранолола — 20–40 мг внутрь каждые 4–8 ч. Дозу подбирают так, чтобы снизить ЧСС в покое до 70–90 мин. По мере исчезновения симптомов тиреотоксикоза дозу пропранолола уменьшают, а по достижении эутиреоза препарат отменяют.

Бета-адреноблокаторы устраняют тахикардию, потливость, тремор и тревожность. Поэтому прием бета-адреноблокаторов затрудняет диагностику тиреотоксикоза.

Другие бета-адреноблокаторы не более эффективны, чем пропранолол. Селективные бета₁-адреноблокаторы (метопролол) не снижают уровень Т₃.

Бета-адреноблокаторы особенно показаны при тахикардии даже на фоне сердечной недостаточности при условии, что тахикардия обусловлена тиреотоксикозом, а сердечная недостаточность — тахикардией. Относительное противопоказание к применению пропранолола — хроническая обструктивная болезнь легких.

Йодиды

Насыщенный раствор калия йодида в дозе 250 мг 2 раза в сутки оказывает лечебное действие у большинства больных, но примерно через 10 сут лечение обычно становится неэффективным (феномен «ускользания»). Калия йодид используют в основном для подготовки больных к операциям на щитовидной железе, так как йод вызывает уплотнение железы и уменьшает ее кровоснабжение. Калия йодид очень редко применяют как средство выбора при длительном лечении тиреотоксикоза.

Терапия радиоактивным йодом

Можно без преувеличения сказать, что во всем мире большая часть пациентов с БГ, равно как и с другими формами токсического зоба, в качестве лечения получают терапию радиоактивным йодом. Это связано с тем, что метод эффективен, не инвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиваться во время операции на ЩЖ. Было доказано, что независимо от возраста риск терапии ¹³¹I существенно ниже такового при оперативном лечении. Единственными противопоказаниями к лечению радиоактивным йодом являются

беременность и грудное вскармливание, так как он проходит через плаценту, накапливается в щитовидной железе плода (начиная с 10-й недели беременности) и вызывает кретинизм у ребенка. В значимых количествах ^{131}I накапливается только в ЩЖ. После попадания в железу он начинает распадаться с выделением β -частиц, которые имеют длину пробега около 1–1,5 мм, что обеспечивает локальную лучевую деструкцию тиреоцитов. Безопасность этого метода лечения демонстрирует тот факт, что в ряде стран, например в США, терапия радиоактивным йодом при БГ осуществляется в амбулаторном порядке. Существенное преимущество заключается в том, что лечение ^{131}I можно проводить без предварительной подготовки тиронамидами. Гипотиреоз обычно развивается в течение 6 мес после введения радиоактивного йода. Также к преимуществам терапии радиоактивным йодом относятся стоимость (дешевле, чем при хирургическом лечении), отсутствие ограничений для пациентов преклонного возраста и в отношении наличия любой сопутствующей патологии, а также возможность повтора процедуры при необходимости.

Оперативное лечение

Абсолютные показания к хирургическому лечению существуют в следующих группах пациентов:

1. Больные с болезнью Грейвса и с подозрительными или злокачественными узлами ЩЖ, обнаруженными при тонкоигольной аспирационной биопсии. По некоторым данным, 10–20% узлов ЩЖ у больных с болезнью Грейвса являются злокачественными.
2. Беременные, которые плохо поддаются тиреостатической терапии или у которых развиваются серьезные аллергические реакции на медикаментозное лечение. Операция обычно делается в течение второго триместра беременности.
3. Пациентки, которые планируют беременность вскоре после лечения, т.к. большинство врачей не рекомендуют пациентам беременеть по крайней мере в течение 1 года после радиойодтерапии.
4. Больные с компрессионными симптомами. Указанные симптомы обычно не проходят после лечения радиоактивным йодом.
5. Больные с “радиофобией”.

Относительными показаниями к оперативному лечению являются:

1. Необходимость быстрой ликвидации тиреотоксикоза. После проведения радиойодтерапии отмечается латентный период длительностью от 6 нед до 6 мес, в течение которого больные получают медикаментозную тиреостатическую терапию, тогда как оперативное лечение приводит к быстрому выздоровлению.
2. Тяжелое течение офтальмопатии. Тиреоидэктомия стабилизирует или уменьшает проявления офтальмопатии, тогда как радиоактивный йод имеет тенденцию усугублять ее течение (если проводимое лечение не сочетается с назначением кортикостероидов).
3. Значительное увеличение ЩЖ (более 100 мл) с относительно низким поглощением радиоактивного йода.

По современным представлениям, целью оперативного лечения, равно как и обсуждаемой выше терапии радиоактивным йодом, является удаление ЩЖ, с одной стороны, обеспечивающее развитие послеоперационного гипотиреоза, а с другой – что наиболее принципиально – исключаящее любую возможность рецидива

тиреотоксикоза. С этой целью рекомендуется проведение тиреоидэктомии с обязательным выделением возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез. Проведение субтотальных резекций ЩЖ, с одной стороны, несет высокий риск сохранения или отдаленного рецидива тиреотоксикоза, а с другой – отнюдь не исключает развития гипотиреоза. В связи с этим важно понимать, что патогенез тиреотоксикоза при болезни Грейвса преимущественно связан не с большим объемом гиперфункционирующей ткани щитовидной железы (она может быть вообще не увеличена), а с циркуляцией стимулирующих щитовидную железу антител, которые продуцируются лимфоцитами. Таким образом, при удалении во время операции по поводу болезни Грейвса не всей щитовидной железы в организме остается «мишень» для антител к рецептору ТТГ, которые даже после полного удаления щитовидной железы могут продолжать циркулировать у пациента на протяжении всей жизни.

В настоящее время послеоперационный гипотиреоз перестал рассматриваться как осложнение оперативного лечения БГ, а является его целью. Предпосылкой для этого явилось внедрение в широкую клиническую практику современных синтетических препаратов левотироксина, благодаря которым послеоперационный гипотиреоз достаточно легко компенсируется и не приводит к снижению качества жизни пациентов. Следует отметить, что сам по себе послеоперационный гипотиреоз фактически не развивается, поскольку пациент сразу после операции (на 1^е сутки) начинает получать заместительную терапию препаратами левотироксина. Современные препараты левотироксина позволяют поддерживать у пациентов с гипотиреозом качество жизни, которое мало отличается от такового у здоровых людей. Так, препарат левотироксина Эутирокс® представлен в шести самых необходимых дозировках: 25, 50, 75, 100, 125 и 150 мкг левотироксина. Широкий спектр дозировок позволяет упростить подбор необходимой дозы левотироксина и избежать необходимости дробить таблетку для получения необходимой дозировки. Таким образом достигается высокая точность дозирования и, как следствие, оптимальный уровень компенсации гипотиреоза. Также отсутствие необходимости дробить таблетки позволяет повысить комплаентность пациентов и качество их жизни. Это подтверждает не только клиническая практика, но и данные многих исследований, прицельно изучавших этот вопрос. При условии ежедневного приема заместительной дозы левотироксина для пациента практически отсутствуют какие-либо ограничения; женщины могут планировать беременность и рожать, не опасаясь развития рецидива тиреотоксикоза во время беременности или (достаточно часто) после родов. Очевидно, что в прошлом, когда, собственно, и сложились подходы к лечению болезни Грейвса, подразумевающие более экономные резекции щитовидной железы, гипотиреоз закономерно рассматривался как неблагоприятный исход операции, поскольку терапия экстрактами щитовидной железы животных (тиреоидин) не могла обеспечить должную компенсацию гипотиреоза. Можно без преувеличения сказать, что на сегодняшний день не существует гипотиреоза, компенсация которого, при грамотном использовании современных препаратов левотироксина, была бы невозможна. Причины неудач в компенсации послеоперационного гипотиреоза следует искать либо в недостаточной квалификации врача, проводящего заместительную терапию, либо в несоблюдении пациентом достаточно простых рекомендаций по приему препарата.

Лечение болезни Грейвса во время беременности, неонатальная болезнь Грейвса и грудное вскармливание

Принимая во внимание те сложности, которые возникают при лечении болезни Грейвса во время беременности, факт ее планирования женщиной с этим заболеванием в существенной мере может определить выбор первичного лечения. Радикальное излечение или, как минимум, более или менее длительная ремиссия после тиреостатической терапии должна быть достигнута до наступления беременности, а эутиреоидное состояние должно поддерживаться вплоть до родов. Другими проблемами являются собственно лечение болезни Грейвса во время беременности, неонатальная болезнь Грейвса и грудное вскармливание.

Если болезнь Грейвса развивается во время беременности или если речь идет о развитии беременности на фоне болезни Грейвса, тиреостатические препараты должны назначаться в минимальной дозе, необходимой для поддержания уровня св. Т4 на верхней границе нормы или несколько выше нормы. Использование схемы “блокируй и замещай” при беременности не показано, поскольку тиреостатики при этом должны назначаться в большей дозе, что несет риск формирования зоба и гипотиреоза у плода. ПТУ является препаратом первого выбора для лечения тиреотоксикоза во время беременности, поскольку нет никаких данных о том, что его прием сочетался с эмбриопатией. Если у женщины развивается непереносимость ПТУ, ей показано назначение карбимазола или тиамазола. При невозможности контроля тиреотоксикоза во втором триместре беременности может быть предпринято оперативное лечение. Реальная необходимость в этом может возникать крайне редко, тем более что к середине беременности и далее на ее протяжении выраженность тиреотоксикоза при болезни Грейвса существенно и прогрессивно уменьшается.

Считается, что неонатальная болезнь Грейвса развивается у 0,1–0,2% детей, рожденных женщинами с этим заболеванием. Специфические симптомы у новорожденного, как правило, отсутствуют, и их появление может быть отсрочено. Внутриутробно тиреотоксикоз плода может быть заподозрен на основании отставания в развитии, тахикардии. Большее прогностическое значение имеет обнаружение у женщины высокого уровня АТрТТГ. Определение уровня АТрТТГ в третьем триместре беременности показано женщинам, которые с целью поддержания эутиреоза получали на протяжении беременности тиреостатическую терапию, а также тем женщинам, которые в прошлом оперированы по поводу болезни Грейвса или получили лечение радиоактивным йодом. В последних двух случаях продукция АТрТТГ может продолжаться еще достаточно долго. Ликвидация тиреотоксикоза после аблативной терапии еще не подразумевает иммунологическую ремиссию болезни Грейвса, и вырабатывающиеся антитела могут проникать через плаценту и стимулировать ЩЖ плода. На практике вполне достаточно определения уровня ТВІІ, хотя уровень TSAb был бы более информативен.

Кормление грудью во время приема тиреостатиков достаточно безопасно. Опять же ПТУ теоретически имеет преимущества перед тиамазолом, поскольку в меньшей степени проникает в молоко. Тем не менее риск развития гипотиреоза у ребенка полностью исключить нельзя. В этой ситуации показано назначение тиреостатиков в минимальной дозе и периодическое (каждые 2–4 нед)

исследование функции ЩЖ у ребенка. С практической точки зрения временная ремиссия болезни Грейвса, которая, как правило, развивается во второй половине беременности или, по крайней мере, в ее конце, обычно захватывает до 3–6 мес послеродового периода, на протяжении которых вскармливание абсолютно безопасно. По прошествии же 6 мес в современных условиях лишь у небольшого числа грудных детей материнское молоко составляет основу питания. В связи с этим более рациональным (по сравнению с частым контролем функции ЩЖ ребенка) оказывается прекращение лактации или безбоязненное назначение женщине адекватной дозы тиреостатика, что решается индивидуально.

ПРОГНОЗ

БГ является одним из самых частых аутоиммунных заболеваний человека. Его клиническая картина и прогноз в большинстве случаев определяются стойким тиреотоксикозом, который при отсутствии адекватного лечения может привести к тяжелой инвалидизации пациента. Существующие на сегодняшний день принципы лечения БГ хотя и не лишены недостатков, но позволяют полностью избавить пациента от тиреотоксикоза и обеспечить приемлемое качество жизни.