

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ
В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебное пособие

**УФА
2015**

УДК 616.441-08(075.8)
ББК 54.151.2я7
Д 50

Рецензенты:

заведующий 1 кафедрой (терапии усовершенствования врачей)
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор,
чл.-корр. ВМедА, академик РАЕН, Главный эндокринолог Министерства обо-
роны РФ, Заслуженный врач РФ *С.Б. Шустов*

доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии
и эндокринологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава РФ, профессор, главный эндокринолог Уральского
Федерального округа *Т.П. Киселева*

Диффузный токсический зоб в терапевтической практике:

Д 50 учебное пособие / Л.М. Фархутдинова. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО
БГМУ Минздрава России, 2015. – 92 с.

Учебное пособие подготовлено в соответствии с учебными планами и ра-
бочей программой подготовки ординаторов, обучающихся по специальности
«Терапия» на основании ФГОС ВО.

Диффузный токсический зоб – одно из самых распространенных заболева-
ний щитовидной железы, особенно в йоддефицитных регионах, к которым от-
носится Республика Башкортостан. Учебное пособие отражает современные
данные по патогенезу, клинике, диагностике и лечению диффузного токсиче-
ского зоба. Содержит комплекс тестовых заданий и ситуационных задач.

Предназначено для ординаторов, обучающихся по специальности «Тера-
пия».

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом
и утверждено решением Редакционно-издательского совета ГБОУ ВПО БГМУ
МЗ РФ.

УДК 616.441-08(075.8)
ББК 54.151.2я7

©ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение.....	6
Щитовидная железа. Анатомо-физиологические сведения.....	7
Анатомия.....	7
Кровоснабжение и иннервация.....	9
Микроструктура	10
Синтез тиреоидных гормонов.....	11
Эффекты тиреоидных гормонов.....	12
Регуляция функции щитовидной железы	13
Методы исследования щитовидной железы.....	15
Визуально-пальпаторное исследование.....	15
Визуализирующие методы.....	16
Ультразвуковое исследование	16
Компьютерная и магнитно-резонансная томография	17
Радиоизотопное исследование.....	17
Рентгенологическое исследование.....	19
Тонкоигольная аспирационная биопсия.....	19
Лабораторные методы	19
Гормональное исследование.....	19
Исследование антител к тканям щитовидной железы	22
Диффузный токсический зоб	24
Эпидемиология и этиология	24
Патогенез.....	24
Патофизиология	26
Классификация тиреотоксикоза	27
Клиника	28
Нервная система.....	28
Сердечно-сосудистая система	32
Органы пищеварения.....	37
Другие органы и системы	39
Возрастные особенности.....	43
Тиреотоксический криз	46
Диффузный токсический зоб и беременность	51

Диагностика диффузного токсического зоба	55
Дифференциальный диагноз.....	59
Лечение диффузного токсического зоба	64
Медикаментозное лечение	65
Хирургический метод лечения	72
Радиойодтерапия.....	73
Лечение осложненных форм тиреотоксикоза.....	74
Тестовые задания и ситуационные задачи	78
Эталоны ответов к тестовым заданиям и ситуационным задачам.....	88
Рекомендуемая литература.....	90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТ-Тг – антитела к тиреоглобулину

АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона

ГК – глюкокортикоиды

ДТЗ – диффузный токсический зоб

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГ – тиреоидные гормоны

Тг – тиреоглобулин

ТПО – тиреопероксидаза

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тетраiodтиронин (тироксин)

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩЖ – щитовидная железа

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – одно из самых распространенных заболеваний щитовидной железы и наиболее клинически значимая тиреоидная патология, встречается у 0,5–1,5 % населения. Установлено, что в регионах йодного дефицита, к которым относится Республика Башкортостан, распространенность ДТЗ выше по сравнению с йодонаполненными регионами. Следует отметить, что в настоящее время наблюдается рост заболеваемости и увеличение частоты встречаемости тяжелых форм патологии. Вместе с тем литературы, освещающей патофизиологические механизмы развития ДТЗ и его клинических проявлений для более полного понимания этой проблемы обучающимися в ординатуре, недостаточно.

Своевременная диагностика ДТЗ часто представляет сложности, что связывают с неспецифическим характером клинической картины. В отсутствие лечения заболевание сопровождается тяжелыми сердечно-сосудистыми нарушениями, которые могут стать причиной инвалидизации и летального исхода. В данном учебном пособии изложены современные представления об иммунопатогенезе заболевания и его осложнений. В отличие от других изданий здесь рассмотрены механизмы развития клинических симптомов ДТЗ, проанализированы возрастные особенности течения болезни, в систематизированном виде изложена дифференциальная диагностика заболевания.

Представленное издание подготовлено в соответствии с рабочей программой подготовки ординаторов по специальности «Терапия». Учебное пособие направлено на совершенствование следующих профессиональных компетенций: готовность к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и диспансерного наблюдения за здоровыми и хроническими больными, к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании терапевтической медицинской помощи. Усвоению материала будет способствовать предложенный комплекс тестовых заданий и ситуационных задач.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Анатомия

Щитовидная железа (ЩЖ) – самый крупный эндокринный орган, весом около 20 г, длиной до 6 см, шириной и толщиной – около 2 см. Имеет форму бабочки: состоит из двух долей (правой и левой) и перешейка. Правая доля нередко больше левой.

Расположена ЩЖ на передней поверхности трахеи (выше яремной вырезки грудины на 1–3 см): перешеек – на уровне II–IV колец трахеи, а боковые доли охватывают трахею спереди и с боков, простираясь от уровня щитовидного хряща до VI–VII трахеальных колец. От перешейка вверх отходит отросток – пирамидальная доля, которая поднимается по средней линии до подъязычной кости (рис. 1).

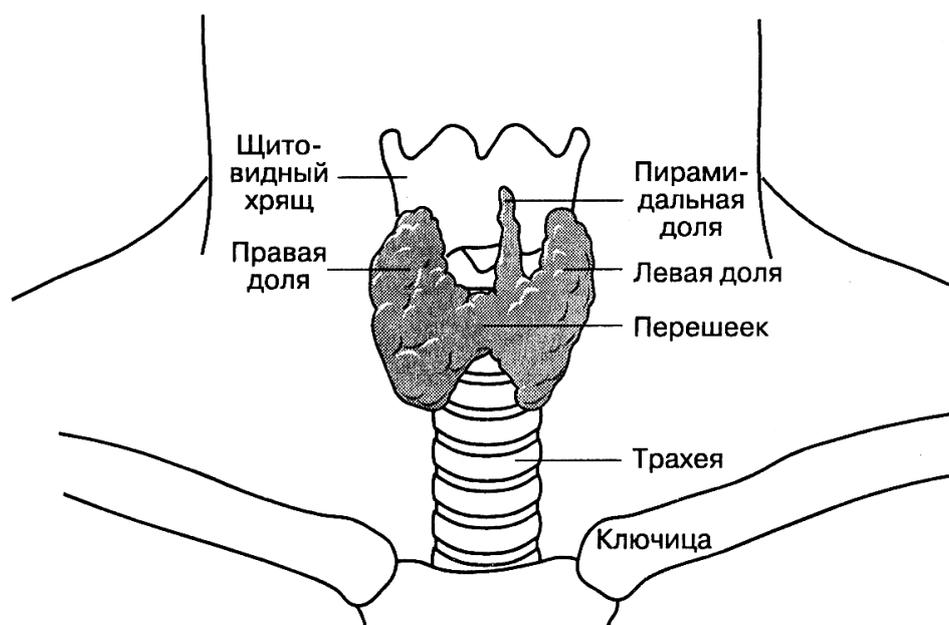


Рис. 1. Топография щитовидной железы

Доли ЩЖ достигают боковых поверхностей пищевода. Анатомическая близость трахеи и пищевода обуславливает возможность их сдавления при развитии зоба больших размеров, что в настоящее время наблюдается редко, а также прорастания при злокачественном поражении щитовидной железы.

Между щитовидной железой и трахеей проходит гортанный возвратный нерв, от которого зависит функция голосовых связок, а на задней поверхности

железы по ее полюсам расположены парашитовидные железы, регулирующие обмен кальция в организме. Проведение тиреоидэктомии сопряжено с риском повреждения этих структур.

Железа покрыта соединительнотканной капсулой, фиксированной при помощи связок к гортани и трахее, что обуславливает смещение щитовидной железы при глотании вверх вместе с гортанью. Это облегчает пальпаторное исследование ЩЖ, позволяя отличить ее от подкожно-жировой клетчатки, нередко выраженной в этой области у лиц с избыточным весом и ошибочно трактуемой как зоб.

Щитовидная железа плода закладывается на третьей неделе внутриутробного развития, к концу третьего месяца она накапливает йод и самостоятельно продуцирует гормоны. Первые три месяца внутриутробного развития плод обеспечивается тиреоидными гормонами (ТГ) организма матери. Через три недели после рождения устанавливается регуляторный контроль гипофиза.

В период эмбрионального развития ЩЖ опускается от основания языка в область шеи, что отражает наличие пирамидального отростка. При нарушении этого процесса (дистопии) тиреоидная ткань может располагаться в любом месте от корня языка до средостения. Наиболее характерная аберрантная локализация – задняя часть языка, верхняя часть шеи, средостение. Кроме того, тиреоидная ткань может локализоваться за пределами ее закладки и типичной миграции (эктопия): в яичниках (*struma ovarii*), яичках (*struma testis*), перикарде (*struma pericardii*). Дистопированная и эктопированная щитовидная железа несет повышенный риск малигнизации.

К другим аномалиям развития относится аплазия (агенезия) – отсутствие тиреоидной ткани, гемиагенезия – отсутствие одной из долей, и гипоплазия – уменьшение размеров одной и обеих долей ЩЖ.

Объем щитовидной железы у новорожденных составляет 1,5–2 см³ и с каждым годом жизни увеличивается примерно на 1 см³, достигая максимальной величины у женщин к 18 годам – до 18 см³, и у мужчин – к 25 годам – до 25 см³. Наибольший рост железы наблюдается в подростковом возрасте – в 12–15 лет.

Во время пубертата, беременности, родов, лактации объем ЩЖ увеличивается, что связано с интенсивностью обменных процессов и повышенной потребностью организма в тиреоидных гормонах в этот период.

Объем щитовидной железы имеет сезонные колебания: он наибольший в осенне-зимний период и наименьший – летом. Кроме того, на величину ЩЖ влияет физическое и эмоциональное напряжение.

Максимальный тиреоидный объем наблюдается до 25–30 лет, а после 40–50 лет щитовидная железа постепенно уменьшается вследствие естественного инволютивного процесса, в паренхиме обнаруживаются явления атрофии, регрессивно-дегенеративные изменения в виде кальцинатов, кист и узлов.

Кровоснабжение и иннервация

Щитовидная железа занимает первое место по кровоснабжению в организме: на 10 г тиреоидной ткани приходится 56 мл крови в 1 мин, в то время как на аналогичное количество ткани почки – 15 мл, мышцы – 1,2 мл. Парные верхние и нижние щитовидные артерии располагаются на поверхности ЩЖ, благодаря этой особенности они доступны аускультации: клиницисты прежних лет прослушивали их стетоскопом, что помогало в диагностике диффузного токсического зоба, характеризующегося резким усилением сосудистых шумов за счет повышенного кровоснабжения (рис. 2). В настоящее время интенсивность кровотока оценивается по ультразвуковому исследованию (УЗИ) с помощью доплер-приставки.

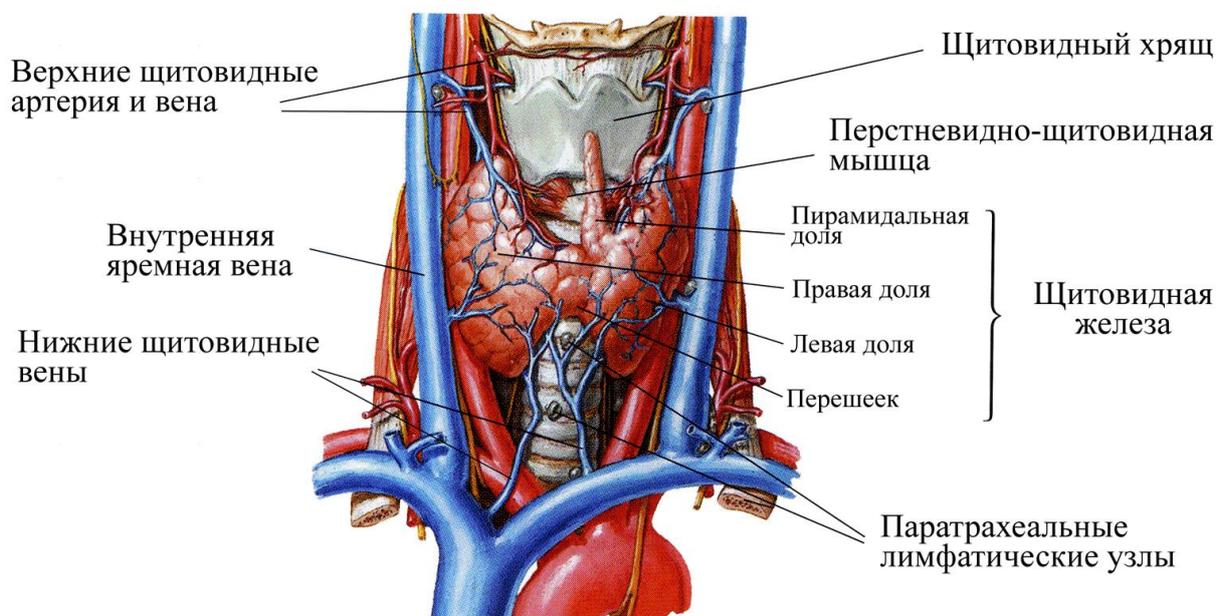


Рис. 2. Кровоснабжение щитовидной железы [Неттер, 2003]

Богатая иннервация ЩЖ осуществляется симпатическими волокнами от верхнего, среднего и нижнего шейных узлов, а также парасимпатическими во-

локнами блуждающего нерва в составе веточек верхнего и нижнего гортанного нервов, что отражает тесную связь этого эндокринного органа с состоянием нервной системы и обуславливает высокую чувствительность к психоэмоциональным факторам.

Микроструктура

Функционально-структурная единица ЩЖ – фолликул, сферическое образование 0,2–0,5 мм в диаметре, внутренняя поверхность которого выстлана рядом тиреоцитов (фолликулярных эпителиоцитов), или А-клеток (рис. 3). При различных заболеваниях ЩЖ (аутоиммунный тиреозит, диффузный токсический зоб, доброкачественные и злокачественные опухоли) появляются В-клетки (клетки Гюртле-Ашкенази, Ашкенази; оксифильные, эозинофильные клетки; онкоциты).

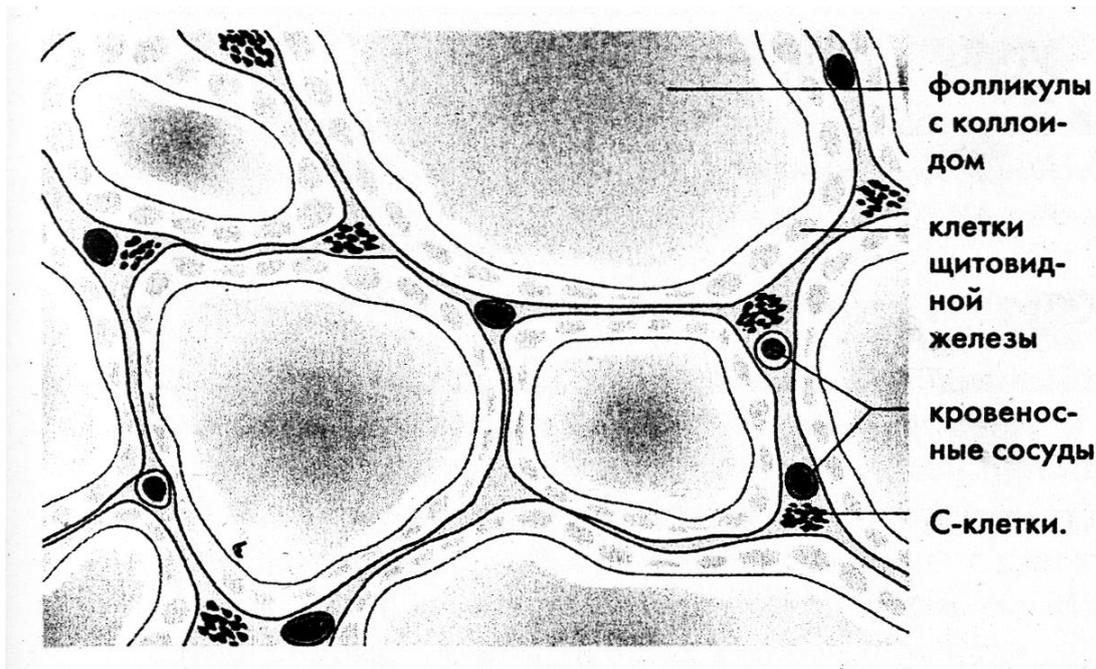


Рис. 3. Микроструктура щитовидной железы [Пфанненштиль и др., 2009]

Между фолликулами располагаются С-клетки (парафолликулярные эпителиоциты), вырабатывающие кальцитонин, который совместно с паратгормоном паращитовидной железы участвует в регуляции уровня кальция, а также соматостатин. Эти клетки могут быть источником редкой формы рака – медуллярной карциномы.

Фолликул окружен густой капиллярной сетью. Базальная часть тиреоцитов прилегает к сосудам, а апикальная обращена к просвету фолликула. Полость фолликула заполнена густой массой – коллоидом, который представляет собой

тиреоглобулин (Тг) – особый белок, содержащий йод. Функция фолликулярной клетки – продукция тиреоидных гормонов, которая состоит из биосинтеза, йодирования и депонирования тиреоглобулина и секреции ТГ.

Синтез тиреоидных гормонов

Источником синтеза тиреоглобулина являются поступающие из кровотока аминокислоты. Йод, необходимый для продукции тиреоидных гормонов, всасывается в кишечнике из пищи и воды в виде йодидов. Йодиды транспортируются через базальную мембрану тиреоцитов с участием Na-I (натрий-йод)-симпортера против градиента концентрации, поэтому уровень йода в ЩЖ в 50–100 раз выше, чем в крови, и составляет в среднем 500 мкг на 1 г ткани. В организме человека содержится около 25 мг йода, из них половина – в ЩЖ.

В тиреоците йодиды окисляются до активной формы и соединяются с аминокислотой тирозином. Матрицей этого процесса является молекула Тг, содержащая до 140 тирозиновых остатков. С присоединением одной молекулы йода образуется монойодтирозин, а двух – дийодтирозин. При связывании двух молекул дийодтирозина образуется гормон тетраiodтитронин, или тироксин (Т4), а дийодтирозина с монойодтирозином – трийодтиронин (Т3). Все этапы синтеза ТГ контролирует фермент тиреоидная пероксидаза.

Йодированный Тг накапливается в полости фолликула в виде коллоида. Щитовидная железа является единственным органом внутренней секреции, обладающим способностью накапливать продуцируемые гормоны. Считается, что биологический смысл этого явления – в обеспечении запасами ТГ на 1–2 месяца в случае отсутствия поступления йода в организм.

Для того чтобы ТГ поступили в кровоток, фрагмент коллоида реабсорбируется тиреоцитом из полости фолликула путем эндоцитоза, в лизосоме тиреоцита от Тг отщепляются тироксин и трийодтиронин и высвобождаются во внеклеточное пространство.

Йод выделяется из организма главным образом с мочой – 98 % (с желчью – 2 %, минимальное количество – с потом, слюной и выдыхаемым воздухом), поэтому для оценки потребления этого микроэлемента оценивается йодурия.

Введение фармакологических доз йода (более 1000 мкг) подавляет продукцию гормонов щитовидной железы, это явление известно как эффект Вольфа–Чайкова. Максимальное снижение уровня тиреоидных гормонов наблюдается на 10–14-й день, после чего секреторная способность ЩЖ восстанавливается в результате феномена «ускользания», и дальнейшее введение йода может

служить причиной развития тиреотоксикоза, получившего название «йод-базедов».

В 1920 году Е. Нейссер и в 1923 году Г. Пламмер предложили йод для лечения тиреотоксикоза. Однако «ускользание» ЩЖ от первоначально тормозящего действия йода с формированием рефрактерности, возможность развития йодиндуцированного тиреотоксикоза делают эффективность такой терапии трудно прогнозируемой, и поэтому она в настоящее время утратила свое значение.

Эффекты тиреоидных гормонов

Тироксин составляет 90 % (100 мкг/сут) продуцируемых ЩЖ тиреоидных гормонов, в то время как на долю трийодтиронина приходится 10 % (10 мкг/сут).

Тироксин физиологически неактивен, поэтому его называют прогормоном. Главные биологические эффекты обуславливает трийодтиронин. Основное количество Т3 (около 30 мкг/сут) образуется вне ЩЖ при периферической конверсии Т4 в Т3 в тканях в результате отщепления одного атома йода под действием 5'-дейодиназы I типа, представляющей собой селенсодержащий фермент. В гипофизе и головном мозге трийодтиронин образуется из Т4 под действием 5'-дейодиназы II типа.

Процесс преобразования Т4 в Т3 происходит во всех тканях, но преимущественно в печени, почках, мышцах и головном мозге. В крови гормоны транспортируются белками. Основной представитель таких белков – тироксинсвязывающий глобулин, кроме него транспортную функцию выполняют транстиретин и альбумин. Тироксин связан с белками на 99,96 %, время полураспада этого гормона составляет 7 дней. Трийодтиронин связывается с транспортными белками в меньшей степени – на 99,3 %, период полужизни – 1 сутки, чем обусловлена в 5 раз более высокая активность, быстрое развитие эффекта и его кратковременность по сравнению с тироксином.

Тиреоидные гормоны обладают широким спектром действия, что отличает их от других гормонов с более локальными эффектами. Свободные тиреоидные гормоны попадают в клетку, связываются с ядерными рецепторами и вызывают развитие симпатомиметического эффекта, вследствие которого активизируются метаболические процессы (увеличивается поглощение глюкозы клеткой, возрастает активность клеточных ферментов) и повышается функциональная ак-

тивность всех органов и систем организма. Симпатомиметическое действие тиреоидных гормонов связывают с повышением чувствительности клеток к катехоламинам при тиреотоксикозе и общим происхождением ТГ и катехоламинов из аминокислоты тирозина, в то время как исследование уровня катехоламинов не выявило изменений.

С возрастом поглощение ЩЖ йода, секреция Т4 и периферическая конверсия Т4 в Т3 уменьшаются, но за счет параллельного снижения метаболизма и клиренса Т4 концентрация ТГ и ТТГ не изменяется.

Регуляция функции щитовидной железы

Функция ЩЖ контролируется гипофизом и гипоталамусом. В гипоталамусе вырабатывается тиреолиберин, в гипофизе – тиреотропный гормон, стимулирующие функциональную активность ЩЖ. Взаимоотношения центра (гипоталамус, гипофиз) и периферии (щитовидная железа) подчинены универсальному биологическому закону – принципу обратной отрицательной связи (рис. 4).

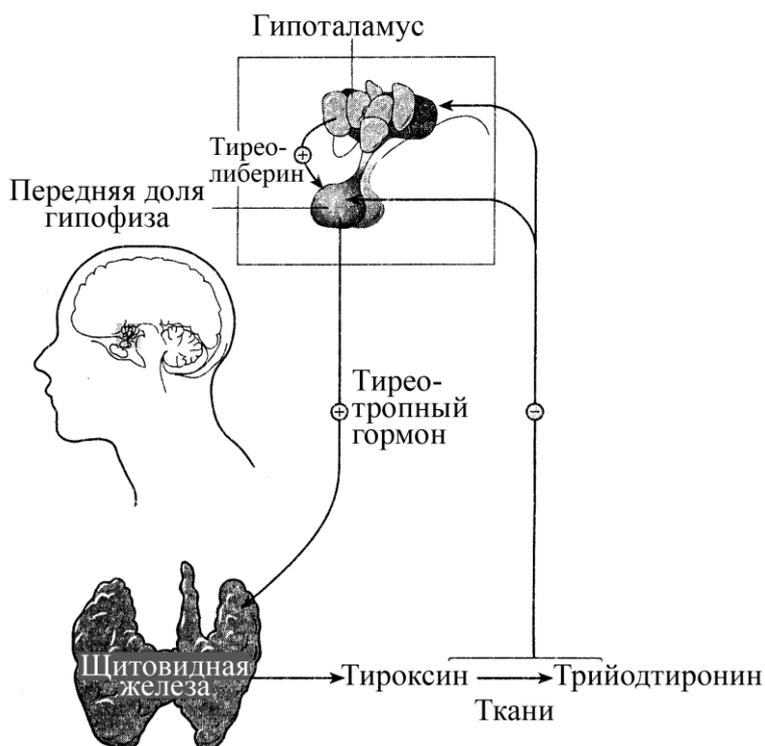


Рис. 4. Гипоталамо-гипофизарно-щитовидная система [Кеттайл, Арки, 2007]

В соответствии с принципом обратной отрицательной связи снижение уровня тиреоидных гормонов влечет за собой увеличение секреции гормонов

гипофиза и гипоталамуса, а повышенная продукция гормонов ЩЖ подавляет выработку тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреолиберина.

Тиреотропин представляет собой гликопротеин, состоящий из α - и β - субъединиц с периодом полураспада не более 50 минут. Секреция тиреотропина – гормона передней доли гипофиза, стимулируется и контролируется тиреолиберинном – гормоном гипоталамуса.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ВИЗУАЛЬНО-ПАЛЬПАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Визуально-пальпаторная оценка щитовидной железы позволяет определить степень увеличения органа, плотность, подвижность, болезненность и наличие узлоподобных образований.

Результаты пальпаторного исследования зависят от конституции пациента и индивидуальных особенностей формы и расположения щитовидной железы. У худощавого человека при запрокидывании головы неувеличенная ЩЖ хорошо контурируется, а у тучного даже увеличенная железа может не пальпироваться. При плоской форме ЩЖ ее увеличение визуально-пальпаторно может не определяться, а ЩЖ с объемной конфигурацией способна деформировать шею при нормальном тиреоидном объеме, имитируя зоб.

Современная классификация включает 2 степени увеличения ЩЖ (табл. 1).

Таблица 1

Классификация зоба, рекомендованная ВОЗ (2001)

Степень увеличения	Характеристика органа
0	Зоба нет (размер доли не превышают размера дистальной фаланги большого пальца обследуемого)
I	Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи (отсутствует видимое увеличение щитовидной железы). Сюда же относятся узловые образования, которые не приводят к увеличению щитовидной железы
II	Зоб четко виден при нормальном положении шеи

Повсеместное внедрение классификации ВОЗ позволило сопоставлять показатели распространенности зоба в различных странах.

Пальпаторное исследование ЩЖ необходимо сочетать с пальпаторным исследованием шейных лимфатических узлов.

Объективный подход в оценке объема, структуры и наличия узловых образований стал возможным с внедрением визуализирующих методов исследования.

ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ

В прошлом для определения объема ЩЖ и узловых образований применялись измерительная лента и циркуль. С техническим прогрессом появились визуализирующие методы: ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и сцинтиграфия.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое (сонографическое, эхографическое) исследование щитовидной железы получило наибольшее распространение благодаря неинвазивности, информативности, скорости выполнения, возможности неоднократного повторения, относительно невысокой стоимости. Метод основан на различной скорости распространения ультразвука в тканях.

Для исследования щитовидной железы используются датчики 7,5–13 МГц. УЗИ позволяет оценить следующие параметры щитовидной железы:

- расположение;
- размеры;
- контуры (четкие, нечеткие; ровные, неровные);
- эхоструктуру (однородная, неоднородная);
- эхогенность (пониженная, средняя, повышенная);
- наличие объемных образований и их аналогичные характеристики (УЗИ позволяет визуализировать очаговые образования от 3 мм диаметром);
- взаимоотношение ЩЖ с близлежащими органами;
- состояние регионарных лимфатических узлов;
- скорость кровотока в ЩЖ (при проведении цветового доплеровского картирования).

Для определения объема ЩЖ измеряется длина, ширина и толщина каждой доли. Тиреоидный объем рассчитывается по формуле:

$$\text{Объем доли} = \text{длина} \times \text{ширина} \times \text{толщина} \times 0,479$$

(0,479 – коэффициент поправки на эллипсоидность).

Объем щитовидной железы равен сумме объемов обеих долей. Объем перешейка (толщиной до 10 мм) не учитывается.

В норме ширина доли ЩЖ взрослого составляет 13–18 мм, толщина 16–18 мм, толщина перешейка – 2–6 мм. Объем щитовидной железы у взрослых мужчин варьирует от 7 до 25 см³, у женщин – от 4 до 18 см³.

По рекомендации ВОЗ зоб у взрослых диагностируется при тиреоидном объеме у мужчин больше 25 см³, у женщин – больше 18 см³.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы неинформативно при ее загрудинном расположении, в этом случае методом выбора является компьютерная томография органа.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография

КТ и МРТ позволяют судить о расположении, размерах, форме, структуре ЩЖ, наличии очаговых образований в тиреоидной ткани (от 2 мм диаметром) и состоянии регионарных лимфоузлов. Кроме того, КТ позволяет определить денситометрическую плотность образований в ЩЖ (плотность ткани указывается в условных единицах – единицах Хаунсфилда (HU)).

Преимуществом МРТ является отсутствие лучевой нагрузки и более высокая разрешающая способность при визуализации мягких тканей. Применение этих методов показано при загрудинной локализации ЩЖ, а также в случае недостаточной информативности результатов УЗИ, что бывает редко.

Радиоизотопное исследование

Применяется как метод функциональной визуализации ЩЖ. Для его проведения используются радиопрепараты йода и технеция: ¹³¹I, ¹²³I, ^{99m}Tc-пертехнетат и ^{99m}Tc-МИБИ (МИВИ, технетрил). Этот метод имеет меньшую разрешающую способность по сравнению с УЗИ, КТ и МРТ. Однако исключительным преимуществом радиоизотопной диагностики является возможность получения информации о функциональной активности тиреоидной ткани, ее выявлении при атипичном расположении (дистопии, эктопии), раке ЩЖ и его метастазах.

Из радиоизотопов йода меньшая радиотоксичность характерна для ¹²³I благодаря короткому времени полураспада (13 часов) и оптимальному энергетическому спектру (энергия фотонов – 159 keV). ¹³¹I (период полураспада – 8 дней,

энергия фотонов – 364 keV) чаще используют перед радиоiodтерапией диффузного токсического зоба для определения способности ЩЖ аккумулировать йод.

^{99m}Tc -пертехнетат считается препаратом выбора для проведения рутинной сцинтиграфии ЩЖ, поскольку лучевая нагрузка при его использовании значительно ниже по сравнению с изотопами йода: отсутствует β -излучение, энергия фотона – 140 keV, препарат не участвует в синтезе тиреоидных гормонов, имеет короткое время полураспада – 6 часов и поэтому быстро выводится из ЩЖ. Кроме того, сцинтиграфия с применением технеция не требует отмены йодсодержащих, гормональных и антитиреоидных препаратов в отличие от исследования с использованием изотопов йода.

^{99m}Tc -МИБИ (период полураспада – 6 часов, энергия фотона – 140 keV) разработан для сцинтиграфии миокарда. В тиреодологии применяется как маркер злокачественных новообразований ЩЖ, благодаря способности активно накапливаться в богатых митохондриями тканях.

В зависимости от интенсивности накопления радионуклида, его распределения в тиреоидной ткани сканирование позволяет оценить расположение, размеры, форму органа, диффузный или очаговый характер поражения и функциональную активность ЩЖ и узловых образований при диаметре 1 см и более.

Показаниями к проведению радиоизотопного исследования являются:

- подозрение на функциональную активность узла (узлов) щитовидной железы;
- атипичная локализация тиреоидной ткани или аномалии развития ЩЖ (загрудинный зоб, зоб корня языка, агенезия и гемиагенезия ЩЖ);
- выявление тиреоидной ткани после операции по поводу рака ЩЖ (оценка радикальности операции);
- обнаружение метастазов дифференцированного рака ЩЖ (при отсутствии нормально функционирующей ткани применяется ^{131}I , а при ее наличии – ^{99m}Tc).

Проведение исследования противопоказано при беременности и кормлении грудью.

Рентгенологическое исследование

При патологии щитовидной железы проводится рентгеновское исследование грудной клетки с контрастированием пищевода барием, что позволяет оценить состояние трахеи и пищевода при подозрении на их сужение или смещение. Такая необходимость возникает при раке ЩЖ со сдавлением или прорастанием соседних органов, при зобе больших размеров, дифференциальной диагностике между заболеваниями ЩЖ и близлежащих образований (например, раком пищевода), выявлении загрудинного зоба.

Тонкоигольная аспирационная биопсия

Тонкоигольная аспирационная (пункционная) биопсия (ТАБ) под контролем УЗИ применяется для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ. Точность, чувствительность и специфичность ТАБ составляют около 90 %. ТАБ – безопасная процедура, осложнения редки и незначительны (местные неприятные ощущения, гематома).

Показанием к проведению ТАБ являются все узловые формы заболеваний ЩЖ с диаметром узлов более 1 см, в том числе при планируемом оперативном лечении для определения объема предстоящей операции. Генетическое исследование цитологического материала, полученного в результате ТАБ, позволяет выявлять мутации в гене рецептора ТТГ для диагностики функциональной автономии.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ

Гормональное исследование

Для оценки функционального состояния щитовидной железы исследуется уровень тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза.

В соответствии с принципом обратной отрицательной связи повышение содержания гормонов щитовидной железы сопровождается снижением ТТГ, а уменьшение продукции тиреоидных гормонов – увеличением уровня ТТГ. При этом между концентрацией ТТГ и ТГ существует логарифмическая зависимость: небольшие сдвиги концентрации тиреоидных гормонов приводят к значительным изменениям содержания ТТГ в сыворотке крови, кроме того, концентрация ТТГ на протяжении суток практически не меняется. Благодаря этим особенностям определение ТТГ считается наиболее информативным показате-

лем функционального состояния ЩЖ, отражающим как клинические, так и субклинические нарушения тиреоидной функции.

Следует учитывать, что изменение секреции ТТГ гипофизом в ответ на изменение уровня тиреоидных гормонов происходит постепенно, в течение 1,5–2 месяцев. В связи с этим тиреостатическая терапия приводит к нормализации ТТГ не ранее, чем через 1,5–2 месяца после снижения тиреоидных гормонов до физиологических значений. В эти же сроки проводится исследование ТТГ после тиреоидэктомии. При проведении заместительной терапии определение уровня ТТГ также целесообразно через 2 месяца после изменении дозы препарата.

Тиреоидные гормоны – тироксин и трийодтиронин – находятся в крови в связанном с белком (общая фракция) и свободном состоянии (свободная фракция). Определение свободных фракций является более информативным, поскольку ряд заболеваний (почек, печени, соединительной ткани и др.), а также беременность сопровождаются изменением содержания белка в крови, что влияет на уровень связанных с белком ТГ.

Исследование свободной фракции тироксина в сочетании с ТТГ достаточно полно отражает функциональное состояние щитовидной железы. Определение трийодтиронина может потребоваться для уточнения диагностики тиреотоксикоза у пожилых и выявления функциональной активности узлов ЩЖ.

Высокая концентрация обоих ТГ или одного из них наряду с низким уровнем ТТГ свидетельствует о клиническом (манифестном) тиреотоксикозе, а снижение содержания ТТГ при нормальных значениях ТГ – о субклиническом тиреотоксикозе (табл. 2).

Под термином «синдром эутиреоидной патологии» подразумевается наличие гормональных сдвигов в отсутствии патологии ЩЖ. Существенную роль в генезе данного синдрома отводят цитокинам, лекарственным препаратам (дофамин, гепарин, фуросемид, глюкокортикоиды, β -адреноблокаторы). Необходимость коррекции тиреоидного статуса в этих случаях остается вопросом открытым.

Уровень гормонов при патологии тиреоидного статуса

Гормоны			Патология тиреоидного статуса
ТТГ	Т4	Т3	
Значительно снижен	Повышен	Повышен	Тиреотоксикоз
Значительно снижен	В норме (обычно верхняя граница)	Повышен	Т3-тиреотоксикоз
Снижен	В норме	В норме	Субклинический тиреотоксикоз
В норме или снижен	Снижен	Снижен	Вторичный гипотиреоз (патология гипофиза или гипоталамуса)
Повышен	Снижен	Снижен	Первичный гипотиреоз
Незначительно повышен	В норме (обычно нижняя граница)	В норме	Субклинический гипотиреоз
Повышен	Повышен	Повышен	1. Недавний прием большой дозы тироксина при заместительной терапии гипотиреоза 2. Вторичный тиреотоксикоз – ТТГ-секретирующая опухоль гипофиза 3. Резистентность к гормонам ЩЖ

Примечание: Т3 не является индикатором гипотиреоза, поскольку продукция его в ЩЖ незначительна, а основное количество образуется в периферических тканях из Т4.

В подавляющем большинстве случаев уровень ТТГ коррелирует с уровнем ТГ, но в последние десятилетия появились сведения о феномене резистентности к тиреоидным гормонам. Впервые концепция о гормонрезистентных заболеваниях появилась в 1940-х годах на основании изучения рахита, резистентно-

го к действию витамина D, и псевдогипопаратиреоза (состояние, при котором клиника гипопаратиреоза сочетается с нормальным содержанием паратгормона в крови). Позднее описаны случаи резистентности к инсулину, кортикостероидам, андрогенам, эстрогенам и другим гормонам. В 1967 г. у 6-летней девочки, попавшей в аварию, были обнаружены высокая функциональная активность ЩЖ и зоб без клинических признаков нарушения функции. Так впервые стало известно о генерализованной резистентности к ТГ.

В 1975 г. у молодой женщины с синдромом тиреотоксикоза были выявлены высокие концентрации Т4 и Т3 на фоне нормального уровня ТТГ, что свидетельствовало о резистентности гипофиза к ТГ.

В 1981 г. описан случай резистентности периферических тканей к ТГ у больного, который после тиреоидэктомии нуждался в очень высоких дозах Т4 – до 500 мкг/сутки, при этом признаки гипертиреоза отсутствовали. Резистентность к ТГ – явление достаточно редкое, описано всего 423 случая.

Секреция тиреоглобулина также контролируется уровнем ТТГ. Считается, что каждый грамм тиреоидной ткани обуславливает примерно 1 мкг/л тиреоглобулина в сыворотке крови. Определение Тг проводится после радикальной операции по поводу дифференцированного рака ЩЖ – его обнаружение свидетельствует о рецидиве или метастазировании, в других клинических ситуациях исследование этого показателя имеет низкую диагностическую значимость.

Исследование антител к тканям щитовидной железы

С диагностической целью проводится исследование уровня тиреоидных антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), тиреоглобулину (АТ-Тг) и к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ).

Выявление повышенного титра тиреоидных антител свидетельствует об аутоиммунном генезе заболеваний щитовидной железы, вместе с тем, изолированное увеличение их уровня недостаточно для установления диагноза: до 27 % женщин имеют повышенный уровень антител без признаков тиреоидной патологии, так называемое носительство антител.

Антитела к ТПО считаются наиболее специфичным маркером аутоиммунной тиреоидной патологии: выявляются у 90–95 % больных аутоиммунным тиреоидитом и у 80 % больных ДТЗ.

Исследование антител к ТПО рекомендуется проводить перед назначением амиодарона, препаратов интерферона и интерлейкина-2 и больным с синдромом Дауна для прогнозирования развития функциональных нарушений ЩЖ. Повышенный титр АТ-ТПО у беременных коррелирует с увеличением риска невынашивания беременности и развития послеродового тиреоидита. Этот тест показан также для определения риска неудачного результата при экстракорпоральном оплодотворении.

Антитела к Тг – менее специфичный маркер аутоиммунного процесса по сравнению с АТ-ТПО, его повышение выявляется несколько реже: у 70–80 % больных аутоиммунным тиреоидитом и 30–50 % больных ДТЗ. Кроме того, увеличение уровня АТ-Тг редко бывает изолированным (без АТ-ТПО), в связи с чем исследование этого показателя для диагностики аутоиммунной тиреоидной патологии рекомендуется при невозможности определения АТ-ТПО.

Уровень АТ-Тг наряду с содержанием тиреоглобулина исследуется у больных дифференцированным раком щитовидной железы как маркер опухолевого роста.

Антитела к рецептору ТТГ являются совокупностью тиреостимулирующих и тиреоблокирующих антител. Повышение титра АТ-рТТГ специфично для диффузного токсического зоба, поэтому этот показатель используется для дифференциальной диагностики ДТЗ с тиреотоксикозом при функциональной автономии щитовидной железы, при аутоиммунном и подостром тиреоидитах. Определение АТ-рТТГ после курса тиреостатической терапии проводится для прогнозирования риска развития рецидива ДТЗ: повышенный титр антител сопряжен с его высоким риском. Кроме того, этот тест применяется в диагностике неонатального тиреотоксикоза и эндокринной офтальмопатии.

ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Диффузный токсический зоб – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся диффузным поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза.

Диффузным токсическим зобом страдает около 1 % населения, его распространенность выше в йоддефицитных районах. Женщины болеют в 10 раз чаще, наибольший риск развития ДТЗ – в молодом и среднем возрасте, в 20–40 лет, что в целом характерно для аутоиммунной патологии.

В детском возрасте заболевание встречается реже, соотношение девочек и мальчиков аналогично показателям взрослых. У детей ДТЗ чаще развивается в препубертатном периоде, по сравнению со взрослыми протекает тяжелее, требует более длительной медикаментозной терапии и характеризуется более высокой частотой рецидивов.

Этиология диффузного токсического зоба неизвестна, в настоящий момент можно говорить лишь о факторах, провоцирующих его развитие:

- генетическая предрасположенность;
- стресс;
- инфекции;
- курение;
- факторы внешней среды.

ПАТОГЕНЕЗ

По современным представлениям диффузный токсический зоб – системное аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением функционирования иммунной системы под действием провоцирующих факторов на фоне наследственной предрасположенности.

Иммунная дисфункция заключается в нарушении контроля над количеством и активностью аутореактивных клеток, в результате происходит инфильтрация паренхимы щитовидной железы иммунными клетками (лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками) и образование антител против различных компонентов тиреоидной ткани.

Из синтезируемых тиреоидных антител основное значение принадлежит антителам к рецептору тиреотропного гормона, обладающих ТТГ-подобным стимулирующим действием, но более длительным, чем у тиреотропина. Эти антитела имитируют эффект тиреотропного гормона, что приводит к гиперпродукции тиреоидных гормонов и пролиферативному процессу в щитовидной железе (рис. 5).

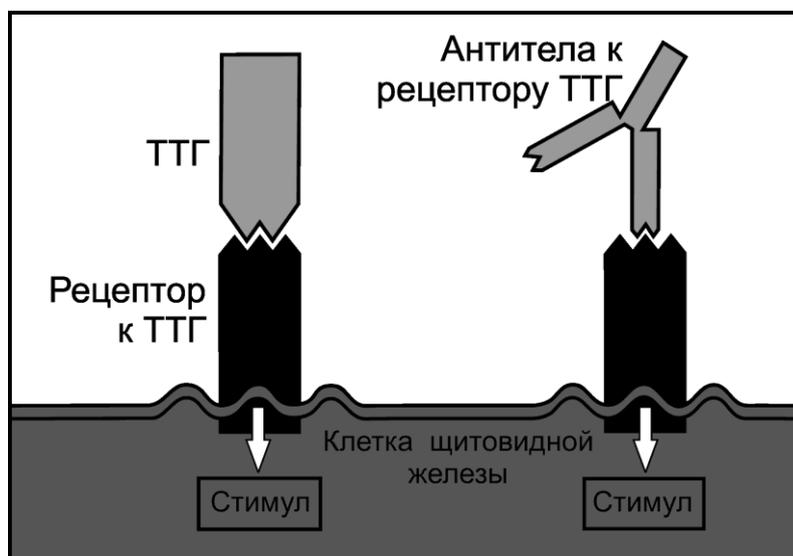


Рис. 5. Механизм влияния тиреостимулирующих антител (Ройт и др., 2000)

Увеличение объема щитовидной железы связывают не только с усиленной пролиферацией тиреоцитов под действием ТТГ-подобных антител, но также с замедлением апоптоза (запрограммированной гибели клеток), обусловленным нарушением иммунологического контроля над этим процессом.

Избыток тиреоидных гормонов, в свою очередь стимулирует активность иммунной системы, поддерживает аутоиммунный процесс в щитовидной железе, формируя так называемый порочный круг. Этим объясняется прогрессирование заболевания при отсутствии анти tireoидной терапии и снижение продукции аутоантител при нормализации функции щитовидной железы на фоне тиреостатических препаратов, не обладающих непосредственным иммуносупрессивным действием. Сохранение повышенного титра антител к рецепторам ТТГ при медикаментозном лечении коррелирует с высоким риском рецидива тиреотоксикоза. Высокие титры антител к ТПО, отражающих деструкцию тиреоидной ткани, напротив, ассоциируются с меньшим риском рецидивов.

Ремиссия диффузного токсического зоба в результате радиойодтерапии и тиреоидэктомии связана с разрушением тиреоидной паренхимы и удалением

вместе с тканью щитовидной железы основной массы лимфоцитов, обуславливающих иммунную атаку.

Спонтанная ремиссия заболевания возможна при сопутствующем аутоиммунном тиреоидите, вызывающем деструкцию тиреоцитов с развитием эу- и даже гипотиреоза. Восстановлению нарушенной при ДТЗ иммунорегуляции способствуют также отдых, время, ликвидация инфекций, седативные средства и другие неспецифические меры.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Избыточное количество тиреоидных гормонов, синтезируемое при диффузном токсическом зобе, вызывает развитие синдрома тиреотоксикоза. Ключевое значение в патогенезе этого синдрома имеет способность тиреоидных гормонов потенцировать активность симпатической нервной системы, что обусловлено повышением плотности адренорецепторов в клетках и возрастанием их чувствительности к катехоламинам – медиаторам симпатoadреналовой системы. Кроме того, имеет значение структурное сходство тиреоидных гормонов с катехоламинами: как катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин), так и гормоны щитовидной железы являются производными аминокислоты тирозина.

Симпатомиметический эффект тиреоидных гормонов повышает функциональную активность всех органов и систем организма: активируются процессы нервной возбудимости и проводимости, учащается частота дыхания, сердечных сокращений, увеличивается артериальное давление, почечная фильтрация и т.д.

Катехоламины имеют короткий период полувыведения, долговременное симпатомиметическое действие тиреоидных гормонов связывают с их эффектами на генном уровне. Гормоны щитовидной железы индуцируют экспрессию генов, регулирующих активность катехоламинообразующих ферментов, а также связываются с ядерными рецепторами в клетке, стимулируя активность метаболических процессов в митохондриях.

Кроме того, обнаружено непосредственное влияние гормонов щитовидной железы на миокард и гладкомышечную ткань сосудов, где обнаружены рецепторы к тиреоидным гормонам. Результатом взаимодействия с этими рецепторами является повышение сократительной способности сердца и вазодилатация.

Повышенная симпатoadреналовая активность под действием избыточной продукции тиреоидных гормонов обуславливает состояние хронического стресса и клинически наиболее значимые изменения со стороны нервной, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, что связано с их высокой чувствительностью к влиянию тиреоидных гормонов и гормонов стресса – катехоламинов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТИРЕОТОКСИКОЗА

По современной классификации тиреотоксикоз делится на субклинический и клинический. При клиническом (манифестном) тиреотоксикозе выделяют неосложненный и осложненный варианты.

Субклинический тиреотоксикоз устанавливается на основании исследования гормонов, которое выявляет снижение уровня ТТГ при нормальных значениях тироксина и трийодтиронина.

Клинический (манифестный) тиреотоксикоз диагностируется при наличии симптомов заболевания и типичных лабораторных изменений: снижения ТТГ в сочетании с повышенным уровнем тироксина и трийодтиронина.

Осложненный вариант клинического тиреотоксикоза характеризуется развитием тиреотоксического сердца (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность), тирогенной надпочечниковой недостаточности, нарушений функции печени, поджелудочной железы, изменений психики, выраженного дефицита массы тела.

Международная классификация болезней (МКБ)-10 выделяет:

E05.0 – тиреотоксикоз с диффузным зобом;

E05.1 – тиреотоксикоз с токсическим узловым зобом;

E05.2 – тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом;

E05.3 – тиреотоксикоз с эктопией тиреоидной ткани;

E05.4 – тиреотоксикоз искусственный;

E05.5 – тиреоидный криз или кома;

E05.8 – другие формы тиреотоксикоза;

E05.9 – тиреотоксикоз неуточненный;

P72.1 – преходящий неонатальный гипертиреоз.

КЛИНИКА

Нервная система

Диффузный токсический зоб отражает тесную взаимосвязь между функционированием щитовидной железы и состоянием нервной системы. Эмоциональный фактор является одним из наиболее значимых в развитии диффузного токсического зоба, клиника которого проявляется прежде всего изменениями в состоянии нервной системы. Эта связь нашла отражение в названиях заболевания, распространенных в конце XIX – начале XX века – «нейротиреоз» и «тиреоневроз».

Неврологические симптомы являются ведущими в клинике диффузного токсического зоба, особенно в дебюте заболевания, а при тиреотоксикозе легкой степени могут быть единственными, поэтому правильная оценка врачом изменений состояния нервной системы особенно важна для своевременной диагностики.

В основе неврологической симптоматики – симпатомиметический эффект тиреоидных гормонов, вызывающий поражение центрального и периферического отделов нервной системы.

Расстройство центрального отдела нервной системы в условиях усиления симпатической активности проявляется невротическими жалобами: повышенная психическая и двигательная активность*, возбудимость, раздражительность, беспричинное чувство волнения и тревоги, эмоциональная лабильность, нетерпеливость, агрессивность, плаксивость, суетливость, быстрая утомляемость, нарушения сна, чувство дрожи, тремор.

При осмотре обращают на себя внимание внешние и поведенческие особенности: гиперсимпатикотония придает взгляду пациентов особую выразительность благодаря усиленному блеску глаз (симптом Крауса, или так называемые «хрустальные глаза») и расширенным зрачкам (симптом Низа). Повышенный тонус мышцы, поднимающей верхнее веко и иннервируемой симпатической нервной системой, вызывает широкое раскрытие глазных щелей (симптом Дельримпля), редкое мигание (симптом Штельвага), появление участка склеры между верхним веком и радужной оболочкой как при взгляде вниз (симптом Грефе), так и при взгляде вверх (симптом Кохера), создавая впечатление экзофтальма, который получил название тиреотоксического.

* Гормоны щитовидной железы в прошлом рекомендовались средство повышения тонуса и настроения.

Больных ДТЗ отличает живая мимика, усиленная жестикуляция, они торопливы, совершают большое количество быстрых лишних движений, когда раздеваются и одеваются. Излагая свои жалобы на приеме у врача, они то и дело меняют положение, при этом руки их тоже все время в движении. Говорят быстро, но не могут сконцентрироваться, поэтому, не заканчивая одной мысли, переключаются на другую, затем снова возвращаются к недосказанному.

Повышенная активность больных, но при этом невозможность сосредоточиться и легкая истощаемость снижают продуктивность их деятельности. Больные нередко отмечают конфликтные ситуации в семье, что в свою очередь усугубляет невротическое расстройство. Невроз может быть причиной развития энуреза (ночного недержания мочи)*.

Одним из ранних проявлений невроза является дрожание, усиливающееся при эмоциональной провокации. Характерен мелкокоразмашистый тремор пальцев, получивший название симптома Мари. Тремор мешает тонкой ручной работе, письму, изменяет почерк, который становится неразборчивым. Наблюдается симптом «блюдца» – дребезжание пустой чашки на блюде в руке больного. Тремор пальцев вытянутых рук обнаруживается в позе Ромберга. Мелкий тремор пальцев более заметен, если на кисти вытянутых рук положить листок бумаги. Наблюдается дрожание сомкнутых век – симптом Розенбаха, для его выявления больного просят не зажмуривая закрыть глаза. Возможен тремор языка, а также всего тела – симптом «телеграфного столба».

Гиперкинез при диффузном токсическом зобе считается вариантом физиологического тремора при усталости, поскольку имеет сходный патогенез: ослабление контроля коры головного мозга над процессами возбуждения в мышечных волокнах, что приводит к синхронизации их сокращений и проявляется в виде тремора. Применение β -блокаторов подавляет тиреотоксический тремор.

Поражение периферического отдела нервной системы проявляется изменениями со стороны сосудов и мышц. Стимуляция β_2 -адренорецепторов сосудов вызывает их дилатацию, характерный для тиреотоксикоза красный дермографизм. Расширенные сосуды с усиленным кровотоком, интенсивные обменные процессы в тканях и повышенная активность потовых желез обуславлива-

* Энурез (ночное недержание мочи) развивается при нарушении торможения корой головного мозга мочеиспускательного рефлекса.

ют чувство жара, потливость и непереносимость жаркой погоды. Кисти и стопы больных теплые, кожа при ДТЗ бархатистая, эластичная, с несоответствующим возрасту малым количеством морщин, так называемая «кожа младенца», что наряду с блеском глаз придает больным молодость.

Ощущение жара при тиреотоксикозе носит субъективный характер: температура тела, как правило, не повышается в связи с высокой теплоотдачей, обусловленной расширенными кожными сосудами. Однако в ряде случаев наблюдается температурная реакция, которая является следствием ДТЗ как системного аутоиммунного заболевания. Такая гипертермия появляется при прогрессировании болезни и не встречается в ее начальной стадии, относительно удовлетворительно переносится (повышения температуры до 37,5–38,5°C больные нередко не чувствуют), не сопровождается признаками интоксикации (ознобы, разбитость, головная боль), купируется по мере снятия тиреотоксикоза и снижается при использовании глюкокортикоидных препаратов.

В результате поражения периферической нервной системы развивается тиреотоксическая миопатия, характеризующаяся мышечной слабостью, которая усугубляется катаболизмом белка. Страдает преимущественно проксимальная мускулатура, испытывающая наибольшую функциональную нагрузку – тазовый и плечевой пояс: больным тяжело вставать со стула, подниматься по лестнице, расчесывать волосы. При осмотре рекомендуется предложить больному присесть на корточки и встать, что при наличии тиреотоксической миопатии трудно выполнить без помощи рук. В развитии миопатии важная роль принадлежит электролитным нарушениям – гипокалиемии, обусловленной высокой активностью обменных процессов и повышенным мочевыделением при тиреотоксикозе. Отличительной особенностью тиреотоксической миопатии является сохранение рефлексов.

С прогрессированием заболевания развивается гипотрофия мышц, усугубляющаяся общим похуданием при тиреотоксикозе. Реже наблюдаются дистрофические изменения в глазных мышцах с развитием птоза век и нарушением конвергенции глазных яблок – симптом Мебиуса.

Дистрофические изменения в мышцах, регулирующих смыкание голосовых связок, вызывает их расслабление с развитием осиплости голоса вплоть до его потери.

В редких случаях на фоне тяжелого тиреотоксикоза развиваются приступы генерализованной мышечной слабости с вовлечением мышц шеи, туловища, конечностей, а также дыхательной мускулатуры, получившие название периодического тиреотоксического паралича. Такие приступы чаще наблюдаются у жителей Японии и Китая.

Приступам предшествуют признаки гипервозбудимости мышц: повышенные сухожильные рефлексy, парестезии, фасцикуляции (мышечные подергивания), судороги, которые по мере истощения нервно-мышечного аппарата сменяются патологической утомляемостью, угасанием рефлексов вплоть до полной обездвиженности. Поражение дыхательной мускулатуры несет наибольший риск для жизни больного и может потребовать искусственной вентиляции легких. Описаны случаи, когда периодический тиреотоксический паралич был единственным проявлением гипертиреоза.

На фоне физической или психоэмоциональной нагрузки возможны кратковременные (от нескольких минут до одного часа) кризы, так называемые панические атаки, в виде усугубления вегетативных нарушений с симпатической окраской: учащение пульса, повышение артериального давления, побледнение кожных покровов, появление «гусиной кожи», зябкости конечностей, сухости во рту, ознобopодобного дрожание. Панические атаки сопровождаются выраженным чувством тревоги, страхом смерти и купируются седативными средствами.

Исследование неврологического статуса выявляет мелкокоразмашистый тремор, оживление сухожильных и периостальных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, а при выраженной гиперрефлексии – клонусы стоп и коленных чашечек.

Результаты электромиографии характеризуются спонтанной активностью мышечных волокон и фасцикуляциями (мышечными сокращениями).

Весь спектр неврологических симптомов при тиреотоксикозе отражает повышение тонуса симпатической нервной системы, при этом центральные нарушения не сопровождаются расстройствами интеллекта, периферические – изменением чувствительности. Важным признаком тиреотоксических неврологических проявлений является их прогрессирующий характер и наличие параллельных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что по мере развития заболевания и фор-

мирования органических поражений неврологические проявления ослабевают, теряя яркость и остроту.

Сердечно-сосудистая система

Сердечно-сосудистым проявлениям принадлежит ведущая клиническая значимость: они определяют степень тяжести тиреотоксикоза, прогноз заболевания и трудоспособности.

Один из наиболее характерных признаков тиреотоксикоза со стороны сердечно-сосудистой системы в условиях тирогенного повышения симпатoadrenalовой активности – тахикардия. Этот симптом может предшествовать другим проявлениям заболевания и является настолько постоянным, что существует выражение: «Без тахикардии нет базедовой болезни».

Тахикардия при диффузном токсическом зобе носит стойкий характер, не зависит от сна, отдыха и эмоционального состояния в отличие от расстройства вегетативной нервной системы, когда синусовая тахикардия чередуется с периодами нормосистолии.

Вместе с тем при тиреотоксикозе с длительным стажем тахикардия может отсутствовать, более того, возможна синусовая брадикардия, что связывают с функциональным истощением и развитием синдрома слабости синусового узла, что наблюдают у пожилых.

Тиреотоксическое повышение тонуса симпатического отдела нервной системы и связанная с этим стимуляция β_1 -адренорецепторов сердца и β_2 -адренорецепторов* сосудистой стенки способствует увеличению сократительной способности миокарда и расширению сосудов. Усиление функциональной активности сердца и вазодилатация развиваются также в результате непосредственного влияния на миокард и сосуды избытка тиреоидных гормонов. Это приводит к увеличению, как правило, умеренному, систолического артериального давления, снижению диастолического и соответственно повышению пульсового давления. В тяжелых случаях при измерении артериального давления тоны выслушиваются при снижении давления в манжетке вплоть до нуля, что получило название симптома «бесконечного нижнего тона».

Повышенная сократительная способность сердца в сочетании с увеличенным пульсовым давлением в результате вазодилатации формируют гиперкине-

* Стимуляция β_2 -адренорецепторов сосудистой стенки вызывает их расширение.

тический тип кровообращения. Вследствие этого больные нередко ощущают пульсацию в голове, сердце, подложечной области, конечностях, исчезающую со снятием тиреотоксикоза. При осмотре отмечается усиленная пульсация сонной артерии, эпигастрального отдела аорты, а также области щитовидной железы. Пальпаторно выявляется ускоренный высокоамплитудный («скачущий») пульс и усиленный верхушечный толчок сердца в IV–V межреберье. Аналогичные изменения наблюдаются при исследовании сетчатки – расширение сосудов и их усиленная пульсация (симптом Бекке).

Аускультация сердца обнаруживает громкий первый тон и систолический шум из-за ускоренного кровотока*, щитовидной железы – интенсивное кровообращение в щитовидных артериях.

Электрокардиография (ЭКГ) характеризуется тахикардией и высокой амплитудой зубцов. Возможно развитие синдрома ранней реполяризации, обусловленного повышенной возбудимостью миокарда. Могут выявляться признаки функциональной гипертрофии левого желудочка, которые обратимы с устранением тиреотоксикоза.

Несмотря на гиперфункцию сердца развитие выраженной гипертрофии миокарда при диффузном токсическом зобе не характерно, что связано с катаболическим эффектом больших доз гормонов. При тиреотоксикозе легкой степени возможна умеренная гипертрофия**, которая охватывает оба желудочка и регрессирует со снятием тиреотоксикоза. При ЭхоКГ выявляется высокая фракция выброса, повышение ударного и минутного объемов, увеличение экскурсии задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Гиперкинетическое кровообращение при диффузном токсическом зобе истощает функциональные резервы сердца и способствует развитию миокардиодистрофии. Дистрофическое снижение тонуса папиллярных мышц приводит к провисанию створки митрального клапана – пролапсу митрального клапана, наблюдаемого у 30 % больных ДТЗ и обратимого с нормализацией функции щитовидной железы.

Возможно нарушение проводимости в виде блокады правой ножки пучка Гиса, обусловленной дистрофическими процессами в миокарде правого желу-

* Систолический шум при ускоренном кровотоке обусловлен усиленной вибрацией полулунных клапанов аорты.

** Малые дозы тиреоидных гормонов обладают анаболическим эффектом.

дочка, функционально менее выносливого по сравнению с левым. Прогрессирование дистрофических процессов в миокарде вызывает дилатацию камер сердца. Миокардиодистрофия проявляется снижением толерантности к физическим нагрузкам, слабостью, одышкой. Афоризм «при одышке ищите болезнь сердца» справедлив и в отношении одышки при тиреотоксикозе, обусловленной миокардиодистрофией. Вместе с тем нередко таких больных лечат от легочных заболеваний.

Тахикардия и одышка являются проявлением поражения сердца при тиреотоксикозе, однако термин «тиреотоксическое сердце», предложенный R. Kraus в 1899 г., принято выносить в диагноз при развитии фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий представляет собой второе по частоте нарушение ритма после синусовой тахикардии, встречается в 10 % случаев, чаще при тяжелых формах тиреотоксикоза и длительном стаже заболевания. Развитие данного нарушения ритма при тиреотоксикозе обусловлено преимущественным поражением менее выносливых отделов сердца – предсердий. В ряде случаев диффузный токсический зоб манифестирует пароксизмом фибрилляции предсердий, который может быть единственным симптомом тиреотоксикоза. Это нарушение ритма первоначально носит пароксизмальный характер и становится постоянным при прогрессировании тиреотоксикоза.

Фибрилляция предсердий при диффузном токсическом зобе развивается в результате тирогенного повышения активности симпатической нервной системы, дистрофии миокарда предсердий и их дилатации, а также гипокалиемии.

Активация симпатического отдела нервной системы способствует повышению возбудимости кардиомиоцитов, формированию автономных очагов возбуждения в миокарде, улучшению проводимости в атриовентрикулярном узле. Миокардиодистрофия приводит к растяжению камер сердца, что также нарушает функцию проводящей системы органа. Гипокалиемия, развивающаяся из-за активного метаболизма в тканях и усиленной фильтрации электролита почками, усугубляет электрофизиологические нарушения.

Дистрофический генез фибрилляции предсердий при диффузном токсическом зобе обуславливает его преимущественно обратимый характер. Восстановление синусового ритма происходит в большинстве случаев с достижением эутиреоза или в последующие 8–12 недель.

Выраженные дистрофические процессы в миокарде, наблюдаемые при длительном стаже тиреотоксикоза, являются причиной деструктивных изменений, замещения зон повреждения соединительной тканью с формированием очагов склероза, необратимой дилатации предсердий с развитием постоянной формы нарушения ритма.

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, пороки сердца и др.) повышают риск развития фибрилляции предсердий и ее хронической формы.

Нарушение ритма в 3 раза чаще развивается у пациентов старше 60 лет. Во всех возрастных группах риск фибрилляции предсердий в 2 раза выше у мужчин, что обусловлено большими физическими нагрузками, провоцирующими сердечную декомпенсацию, и меньшей приверженностью к лечению. В связи с этим при диффузном токсическом зобе у мужчин чаще методом выбора является радикальное лечение – тиреоидэктомия, особенно при большом тиреоидном объеме, тиреотоксикозе, осложненном фибрилляцией предсердий, физическом характере труда у пациента.

При диффузном токсическом зобе редко наблюдаются стенокардия и инфаркт миокарда, что связывают с дилатацией коронарных сосудов, увеличением скорости кровотока, уменьшением мышечной массы в миокарде и, как следствие, потребности в кислороде. Кроме того, при тиреотоксикозе снижается уровень холестерина, β -липопротеидов*, активность свертывающей системы, а противосвертывающей, наоборот, возрастает.

Возникновение стенокардитических болей при тиреотоксикозе возможно при сопутствующем атеросклерозе коронарных артерий из-за увеличения частоты и силы сердечных сокращений.

Развитие сердечной недостаточности считается редким осложнением, что связано с гиперфункцией сердечной мышцы (повышенный ударный и минутный объемы), почек (увеличение клубочковой фильтрации), высокой теплоотдачей с поверхности кожи и выраженной потерей веса.

Это осложнение наблюдается при длительном тяжелом тиреотоксикозе и чаще встречается у пожилых пациентов, особенно на фоне фибрилляции предсердий и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Сердечная недоста-

* В 1950-е годы тиреоидин рекомендовался для нормализации липидного обмена при ишемической болезни сердца. Лечение вызвало учащение приступов стенокардии, что заставило отказаться от подобных рекомендаций.

точность обусловлена прогрессирующим дистрофическим процессом в сердце с выраженной дилатацией камер и снижением сократительной функции миокарда. Развивается преимущественно по правожелудочковому типу, что связано с меньшим функциональным резервом правого желудочка по сравнению с левым, и проявляется застойными изменениями в большом круге кровообращения (увеличенная печень, периферические отеки, асцит, гидроторакс, анасарка).

Вместе с тем выраженная недостаточность кровообращения вплоть до анасарки может наблюдаться у пациентов молодого возраста при сохранной сократительной функции сердца и в отсутствии фибрилляции предсердий. Роль повышенной проницаемости сосудов в развитии сердечно-сосудистой декомпенсации при ДТЗ впервые описана еще в 1941 г. Установление аутоиммунной природы диффузного токсического зоба в 1970-е годы подтвердило значение повышенной сосудистой проницаемости в развитии отеков, застойных явлений в органах и тканях и накоплении жидкости в полостях. Эти проявления, обусловленные системным аутоиммунным процессом, купируются с применением глюкокортикоидных препаратов.

Тромбоэмболические осложнения для фибрилляции предсердий тиреотоксического генеза менее характерны, чем для атеросклеротического, что связано, как указывалось выше, с повышением активности противосвертывающей системы и дилатацией сосудов при тиреотоксикозе. Риск таких осложнений возрастает при сопутствующем атеросклеротическом поражении сосудов.

В отличие от сердечно-сосудистой недостаточности при ишемической болезни сердца, когда по ЭхоКГ выявляются очаговые изменения в миокарде, для тиреотоксической кардиопатии характерно диффузное поражение с дилатацией всех камер сердца.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что для ДТЗ наиболее характерными сердечно-сосудистыми изменениями являются гиперкинетический тип кровообращения и миокардиодистрофия. Отличием дистрофии миокарда от ишемической болезни сердца является диффузный характер поражения сердечной мышцы. Наиболее тяжелым проявлением миокардиодистрофии является фибрилляция предсердий, риск развития которой выше у мужчин, при сопутствующей кардиальной патологии и увеличивается с возрастом.

Органы пищеварения

Тиреотоксикоз и связанные с этим гиперсимпатикотония и повышенный метаболизм сопровождаются увеличением функциональной активности желудочно-кишечного тракта. Одно из характерных проявлений – повышенный, даже «волчий» аппетит, при этом больные худеют, что обусловлено высокой интенсивностью обменных процессов*.

Потеря веса за 1–2 месяца от начала заболевания может достигать 10–25 кг вплоть до кахексии, известен случай потери веса на 58 кг за 4 месяца, что является причиной поиска онкологической патологии.

Расхождение между повышенным аппетитом и немотивированным выраженным и прогрессирующим похуданием является важным характерным признаком тиреотоксикоза, отличающим его от злокачественных новообразований, болезней желудочно-кишечного тракта и др. В тяжелых случаях, с прогрессированием заболевания аппетит может пропадать, появляются тошнота и рвота, что чаще наблюдается при тиреотоксикозе, осложненном тирогенной надпочечниковой недостаточностью.

У некоторых больных возможно развитие «жирного Базедова», когда больные прибавляют в весе на фоне ДТЗ. Тиреотоксическое ожирение чаще встречается в детском и юношеском возрасте, что, по мнению автора, связано со способностью организма в этом возрасте в ответ на тирогенное усиление метаболизма активизировать пролиферативные процессы.

Повышенная двигательная активность кишечника может вызывать у больного ощущение сильного и продолжительного урчания, способствует учащению стула, который имеет оформленный или кашицеобразный вид, возможен понос, что усугубляет снижение массы тела. Реже спастические нарушения моторики желудочно-кишечного тракта вызывают запоры, овечий кал, при этом пальпируются спазмированные отделы кишечника (поперечная, сигмовидная, слепая кишка).

Степень потери веса следует принимать во внимание при определении тактики ведения пациента: выраженный дефицит массы тела сопровождается значительными дистрофическими изменениями в органах и тканях, что делает более целесообразным радикальный метод лечения – тиреоидэктомию.

* На основании этого эффекта гормоны щитовидной железы в прошлом рекомендовали для похудения.

Отличительными признаками тиреотоксических желудочно-кишечных нарушений является предшествующие им изменения в общем состоянии, тиреотоксические симптомы поражения нервной и сердечно-сосудистой системы, в то время как при первичном заболевании органов пищеварения нарушения общего характера присоединяются позднее. Кроме того, желудочно-кишечные симптомы при тиреотоксикозе создают впечатление функциональных: отсутствуют связь с приемом пищи, болевой синдром, примесь в кале (слизь, кровь), свидетельствующие о воспалительном процессе.

Тиреотоксический гиперметаболизм нередко вызывает изменения со стороны печени. Это связано с высокой функциональной нагрузкой органа, являющегося основной «лабораторией» организма. При этом повышенную нагрузку печень испытывает в условиях дефицита белков, жиров, углеводов и витаминов из-за дистрофических изменений. Имеют значение аутоиммунные механизмы повреждения печени, как следствие системного аутоиммунного процесса при ДТЗ.

Развивается тиреотоксическая гепатопатия, выраженность которой зависит от тяжести и длительности тиреотоксикоза. Появляются признаки некроза печеночных клеток в виде увеличения печеночных ферментов (аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, гаммаглутамилтранспептидазы), нарушается пигментный обмен (увеличение билирубина), возможно увеличение размеров печени. При прогрессировании тиреотоксикоза гипербилирубинемия и желтуха могут нарастать в связи с развитием аутоиммунной гемолитической анемии.

При тяжелом тиреотоксическом поражении печени наряду с пигментным обменом, страдают жировой, углеводный и белковый в связи с нарушением холестерина-, гликоген-, белоксинтетической функции печени. В результате усугубляется гипохолестеринемия, может развиваться гипогликемия, гипоальбуминемия с гипопропротеинемическими отеками, гипопротромбинемия с геморрагическим синдромом, которому способствует повышенная активность противосвертывающей системы при тиреотоксикозе.

Однако даже выраженные тиреотоксические изменения функции печени чаще обратимы. Отрицательные маркеры вирусного гепатита, положительная динамика на фоне лечения тиреотоксикоза подтверждают тиреотоксическую природу гепатопатии.

Таким образом, тиреотоксическое поражение органов желудочно-кишечного тракта проявляется потерей массы тела несмотря на сохранный или повышенный аппетит, увеличением моторной активности кишечника со склонностью к учащению стула, нарушением функции печени. Желудочно-кишечные симптомы сопутствуют характерным изменениям в нервной и сердечно-сосудистой системе, носят прогрессирующий характер и коррелируют с тяжестью тиреотоксикоза.

Другие органы и системы

Помимо ведущих симптомокомплексов (неврологического, сердечно-сосудистого и желудочно-кишечного) у больных ДТЗ изменения различной степени выраженности наблюдаются во всех органах и системах. При всем многообразии проявлений они являются следствием тиреотоксической гиперсимпатикотонии и системного аутоиммунного процесса.

1. Органы дыхания. Со стороны дыхательной системы возможно развитие одышки вне связи с какой-либо нагрузкой и в отсутствии сердечной недостаточности. Одышка в виде учащенного, глубокого и шумного дыхания обусловлена стимулирующим влиянием симпатической системы на дыхательный центр и повышенной потребностью в кислороде из-за активации метаболических процессов при тиреотоксикозе.

2. Органы мочевыделения. Усиленный кровоток в сосудах почек на фоне гиперсимпатикотонии способствует увеличению их фильтрационной функции, поэтому объем выделенной мочи возрастает и может достигать 10 л в сутки. Это является причиной появления жажды при ДТЗ и случаев обезвоживания у детей, более чувствительных к нарушению водного гомеостаза.

Дегидратация усугубляется интенсивным потоотделением и испарением воды через легкие. Вместе с тем выраженные изменения водно-солевого обмена не характерны, их развитие связано с индивидуальными особенностями организма и наблюдается в той стадии заболевания, когда диагноз не вызывает сомнений.

3. Эндокринные органы. Среди органов эндокринной системы клинически чрезвычайно значима реакция надпочечников на тиреотоксикоз. Тирогенное повышение симпатoadреналовой активности способствует увеличению функциональной активности надпочечников. В то же время высокая интенсивность

обменных процессов сопровождается ускорением метаболизма гормонов коры надпочечников и холестерина, являющегося источником их образования, что при длительном и тяжелом тиреотоксикозе приводит к истощению надпочечников и развитию относительного гипокортицизма.

Недостаток глюкокортикоидных гормонов стимулирует выработку адренкортикотропного гормона гипофиза с развитием меланодермии* («пигментный базедов»). Гиперпигментация век при ДТЗ известна как симптом Елинека. Надпочечниковая недостаточность вызывает значительное снижение артериального давления, вплоть до обморочных состояний, усугубляет потерю веса.

Тирогенная относительная надпочечниковая недостаточность является причиной более тяжелой реакции на стрессы у больных ДТЗ, такие как интеркуррентные заболевания, диагностические процедуры, нервная и физическая нагрузка, что может вызывать ее декомпенсацию с выраженным падением артериального давления, развитием шокового состояния.

Надпочечниковая недостаточность с дегидратацией является одним из основных патогенетических звеньев тяжелой декомпенсации тиреотоксикоза – тиреотоксического криза.

Повышенная активность метаболизма при тиреотоксикозе приводит к развитию дистрофических изменений в репродуктивных органах, проявляющихся нарушением менструального цикла по типу олигоменореи или аменореи, гипотрофией внутренних и наружных половых органов. Дефицит надпочечниковых андрогенов у женщин вызывает уменьшение оволосения лобковой и подмышечных областей вплоть до облысения. Недостаток андрогенов у мужчин может приводить к снижению потенции, уменьшению и исчезновению подмышечного и лобкового оволосения, гиперплазии грудных желез.

Аутоиммунное заболевание щитовидной железы может сочетаться с патологией других эндокринных органов аутоиммунного генеза – сахарным диабетом 1-го типа, первичным гипокортицизмом, первичным гипогонадизмом, идиопатическим несхарным диабетом, гипофизитом, что получило название аутоиммунного полигландулярного синдрома*. Заболевания при аутоиммунном полигландулярном синдроме развиваются не одновременно, в среднем другая

* Меланодермия – потемнение кожи, гиперпигментация (от греч. melas, melanos – темный, черный, derma – кожа).

* Аутоиммунный полигландулярный синдром – поражение двух и более эндокринных желез с характерными признаками гипо- или гиперфункции.

эндокринная патология присоединяется через 7 лет, однако перерыв может достигать 20 лет. Чаще встречается комбинированное поражение ЩЖ с первичным гипокортицизмом или сахарным диабетом 1-го типа, им нередко сопутствуют различные неэндокринные заболевания аутоиммунной природы. При полиэндокринопатиях взаимное влияние заболеваний маскирует или утяжеляет их клинические проявления, затрудняя диагностику.

Развитие диффузного токсического зоба на фоне сахарного диабета может стать причиной появления гипогликемических состояний, обусловленных высокой активностью метаболизма, дистрофическими изменениями в печени, относительной недостаточностью функции надпочечников при тиреотоксикозе.

Вместе с тем при диффузном токсическом зобе может наблюдаться повышение уровня глюкозы крови, что связано с антагонизмом гормонов щитовидной железы и инсулина.

4. Кожа. Наблюдаются трофические изменения – выпадение волос, истончение и ломкость ногтей. К поражению кожи аутоиммунного генеза относятся витилиго, претибиальная микседема, склеродермия. Претибиальная микседема, современное название – аутоиммунная дермопатия, это заболевание, при котором поражается преимущественно кожа передней поверхности голени. Характеризуется отеком, утолщением кожи, появлением выступающих фолликул красного цвета, что придает ей вид «апельсиновой кожуры». Аутоиммунная дермопатия имеет сходный механизм развития с аутоиммунной офтальмопатией и также может провоцироваться радиойодтерапией.

5. Костная система. Высокая интенсивность обменных процессов вызывает изменения в костной системе, характеризующиеся у взрослых развитием остеопороза. Известно, что остеогенез и остеодеструкция представляют собой два взаимосвязанных процесса, но скорость остеогенеза значительно ниже, поэтому активация костного метаболизма закономерно приводит к снижению плотности костной ткани. Субклинический тиреотоксикоз также способствует деминерализации кости.

Поражением костной ткани аутоиммунной природы является тиреоидная акропатия – утолщение пальцев рук, обусловленное плотным отеком тканей концевых фаланг и периостальным новообразованием костной ткани, которые наблюдаются на фоне тиреотоксикоза в сочетании с аутоиммунной офтальмопатией и дермопатией.

7. Система крови. Тиреоидные гормоны стимулируют эритропоэз, но длительное течение тиреотоксикоза с высокой активностью обмена в организме и соответственно повышенной потребностью в оксигенации тканей может приводить к истощению запасов железа с развитием железодефицитной анемии. Может наблюдаться дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, тогда анемия приобретает полидефицитный характер.

При диффузном токсическом зобе наблюдаются нарушения в системе крови аутоиммунной природы – лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения. Лейкопения в сочетании с лимфоцитозом известна как симптом Кохера. Внимание к показателям уровня лейкоцитов и тромбоцитов крови особенно важно в связи со свойством тиреостатиков также вызывать лейкопению вплоть до агранулоцитоза и тромбоцитопению. При исследовании показателей периферической крови необходим анализ морфологии крови, поскольку снижение нейтрофилов, прогностически важного показателя для оценки риска развития агранулоцитоза, может наблюдаться при сохранном общем количестве лейкоцитов за счет лимфоцитоза.

Тяжелый диффузный токсический зоб может быть причиной В₁₂-дефицитной анемии в связи с образованием антител к внутреннему фактору Кастла*, обеспечивающему усвоение этого витамина.

Для ДТЗ, как аутоиммунного лимфопролиферативного заболевания, характерен лимфоцитоз, возможны лимфаденопатия, гиперплазия селезенки и тимуса, которые чаще наблюдаются на фоне тирогенной надпочечниковой недостаточности. Увеличение тимуса может сопровождаться развитием миастенического синдрома, обусловленного гиперпродукцией антител к рецептору ацетилхолина – медиатору нейро-мышечных синапсов, что проявляется мышечной слабостью, патологической утомляемостью, при этом чаще поражаются мышцы глаза в виде птоза век и диплопии.

В заключение необходимо отметить, что многообразные клинические проявления при ДТЗ объединяют единые патофизиологические механизмы формирования – тирогенное повышение активности симпатической нервной системы с последующим развитием дистрофических изменений в органах и тканях и си-

* Внутренний фактор Кастла – фермент, вырабатываемый париетальными клетками желудка, с участием которого усваивается витамин В₁₂.

стемный аутоиммунный процесс, лежащий в основе развития диффузного токсического зоба.

Возрастные особенности

Манифестация диффузного токсического зоба у пациентов молодого возраста (20–40 лет) характеризуется типичной неврологической, сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной симптоматикой, отражающей гиперактивность симпатического отдела нервной системы. Однако благодаря хорошим компенсаторным возможностям организма молодые пациенты часто не ощущают учащенного сердцебиения, изменения со стороны нервной системы – повышенную возбудимость, эмоциональность, нарушение сна и другие – не связывают с заболеванием, а похудание воспринимают позитивно, что может отсрочить их обращение к врачу. Врач, в свою очередь, нередко расценивает состояние таких больных как расстройство вегетативной нервной системы.

Особенностью течения ДТЗ в детском и юношеском возрасте является меньшая выраженность похудения по сравнению с более взрослыми пациентами и возможность развития ожирения, что получило название «жирного Базедова», когда вместо потери веса больные поправляются, что может служить причиной диагностических ошибок. Этот феномен принято связывать с нарушением центральных механизмов регуляции обмена. По мнению авторов, развитие «жирного Базедова» в этом возрасте обусловлено тем, что ускорение метаболизма под действием тиреоидных гормонов в период активного роста и развития может сопровождаться усилением пролиферативных процессов в организме. Этой закономерности отвечает опережение роста у детей и подростков с ДТЗ, коррелирующее с длительностью заболевания, а также характерная гипертрофия щитовидной железы у молодых, которая у пациентов до 40 лет является в абсолютном большинстве случаев, при этом наиболее выраженное увеличение тиреоидного объема – в 2–3 раза наблюдается у детей.

У молодых пациентов в связи с высокой активностью иммунной системы в этом возрасте более выражена лимфопролиферация – лимфаденопатия, гиперплазия селезенки и вилочковой железы, чаще встречается ассоциированная аутоиммунная патология: аутоиммунная офтальмопатия, висцериты (гепатит, в редких случаях – нефрит), полисерозиты, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия и др. При прогрессировании заболевания и тяжелой форме

тиреотоксикоза наблюдается повышение температуры до 39–40⁰С, обусловленное системным аутоиммунным процессом.

С возрастом чувствительность организма даже к небольшому избытку гормонов щитовидной железы повышается, в связи с чем у пожилых пациентов клиническая картина тиреотоксикоза может наблюдаться на фоне субклинических изменений в гормональном спектре (снижение ТТГ в сочетании с нормальным уровнем Т4 и Т3). Высокую чувствительность к увеличению уровня тиреоидных гормонов у пациентов старше 40 лет продемонстрировал широкий опыт применения в прошлом препаратов тироксина для лечения эутиреоидного узлового зоба и аутоиммунного тиреоидита в фазе эутиреоза, что способствовало повышению риска фибрилляции предсердий и остеопороза*. По этой причине заместительная терапия гормонами щитовидной железы с возрастом требует более тщательного подбора дозы препарата** под контролем результатов гормонального исследования.

О высокой чувствительности сердечно-сосудистой системы к увеличению уровня тиреоидных гормонов у пожилых пациентов свидетельствует повышенный риск развития миокардиодистрофии и фибрилляции предсердий на фоне не только клинического, но и субклинического тиреотоксикоза. Частота фибрилляции предсердий у пожилых при тиреотоксикозе в 3 раза выше по сравнению с пациентами молодого возраста и в 3 раза чаще носит необратимый характер из-за сопутствующей кардиальной патологии. У гериатрических пациентов в 20 % случаев заболевание манифестирует пароксизмом фибрилляции предсердий.

Риск фибрилляции предсердий особенно высок у мужчин, и с возрастом он увеличивается: это осложнение развивается у 50 % пациентов мужского пола старше 60 лет. Такое различие связано с более интенсивными физическими нагрузками по сравнению с женщинами, что на фоне дистрофических изменений в сердечной мышце провоцирует нарушение ритма. С учетом этого обстоятельства по отношению к мужчинам, страдающим ДТЗ, целесообразна более активная тактика – оперативное лечение.

В пожилом возрасте реже наблюдается такой кардинальный признак тиреотоксикоза как тахикардия: у больных старше 70 лет повышенная частота

* В настоящее время тиреоидные препараты для лечения эутиреоидного узлового зоба и аутоиммунного тиреоидита в фазе эутиреоза у взрослых не применяются.

** В прошлом при подборе дозы препарата рекомендовалось увеличивать ее до появления признаков тиреотоксикоза – сердцебиения, потливости, дрожи и т.д., после чего дозировка уменьшалась до исчезновения этих симптомов.

сердечных сокращений выявляется лишь в 30 % случаев, более того, возможна синусовая брадикардия. Это обусловлено формированием дистрофических изменений в миокарде с развитием синдрома слабости синусового узла. Снижение эластичности сосудистой стенки с возрастом обуславливает отсутствие пониженного диастолического давления и соответственно повышенного пульсового, в отличие от молодых, и развитие изолированной систолической гипертензии.

У пожилых пациентов увеличение интенсивности метаболизма под действием избытка гормонов щитовидной железы способствует закономерному преобладанию дистрофических процессов в органах и тканях*, в связи с чем на первый план нередко выходит выраженное похудание, в ряде случаев вплоть до кахексии. В отличие от молодых пациенты пожилого возраста чаще отмечают снижение аппетита. Значительная потеря веса в сочетании с пониженным аппетитом в первую очередь вызывают подозрение о развитии онкологического заболевания. При этом гастродуоденоскопия и другие диагностические исследования могут приводить к тяжелой декомпенсации тиреотоксикоза. Диагностическим заблуждениям способствует отсутствие в большинстве случаев гиперплазии щитовидной железы: только около 10 % гериатрических пациентов имеют увеличение тиреоидного объема, а также редкость эндокринной офтальмопатии в этом возрасте.

Избыток гормонов щитовидной железы у пожилых вызывает быстрое истощение нервной системы с развитием депрессии, апатии, в то время как гиперadrenergические симптомы (потливость, тремор, повышенная возбудимость и др.), наблюдаемые у абсолютного большинства молодых пациентов, не характерны. Тиреотоксическое поражение периферической нервной системы на фоне выраженного катаболизма белков приводит к развитию характерной для пожилого возраста проксимальной миопатии. Дистрофические изменения возвратного нерва обуславливают осиплость и даже полное исчезновение голоса у пожилых пациентов.

Для пожилых пациентов не характерно наличие ассоциированной аутоиммунной патологии – эндокринной офтальмопатии и др. При прогрессировании ДТЗ возможна гипертермия вследствие системного аутоиммунного процесса,

* Аналогичны возрастные особенности костного метаболизма: преобладание остеогенеза над остеолизисом до 25-30-летнего возраста, затем равновесие этих процессов до 50-ти лет, после чего, в силу снижения скорости костеобразования, повышение интенсивности остеодеструкции.

но в отличие от молодых пациентов у пожилых температура держится в пределах субфебрильных цифр.

Проявления тиреотоксикоза в пожилом возрасте чаще всего интерпретируются первоначально как сердечно-сосудистая или онкологическая патология. Отсутствие эффекта от применения сердечно-сосудистых препаратов должно настораживать врача в отношении тиреотоксикоза. В таких случаях особенно важна комплексная оценка общеклинических, анамнестических (относительно непродолжительный анамнез – в течение нескольких месяцев, ДТЗ в прошлом), гормональных (с определением, при необходимости неоднократно, всего спектра тиреоидных гормонов – ТТГ, Т4, Т3), иммунологических (антитела к ТПО, ТГ), биохимических (холестерин, билирубин, аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, гаммаглутамилтранспептидаза), ультразвуковых (УЗИ ЩЖ с характеристикой кровотока), скинтиграфических данных. При этом надо иметь в виду возможность слабовыраженных отклонений в результатах гормонального исследования, которые могут ограничиваться умеренным снижением уровня тиреотропного гормона. Высокий риск фибрилляции предсердий у пожилых с развитием недостаточности кровообращения делает своевременное лечение в этом возрасте особенно актуальным для сохранения активности и трудоспособности.

Тиреотоксический криз

Тиреотоксический криз – острое осложнение диффузного токсического зоба, характеризующееся крайней степенью декомпенсации синдрома тиреотоксикоза и представляющее угрозу для жизни пациента. Встречается менее чем у 1 % больных с тиреотоксикозом. Тиреотоксический криз чаще наблюдается летом, что связывают с влиянием инсоляции.

Этиология

Выделяют три группы причин:

1. Повышенная продукция гормонов щитовидной железы.

– Неадекватное устранение тиреотоксикоза у больных с тяжелой формой ДТЗ, в том числе после проведения радиойодтерапии, эффект которой развивается постепенно.

– Стрессовые ситуации, связанные с сопутствующими заболеваниями или состояниями: острые инфекции, физическая или психическая травма, хирурги-

ческие вмешательства, острые отравления, инфаркт миокарда, инсульт, беременность, роды, гипогликемия и др.

– Применение йодсодержащих рентгенконтрастных средств.

2. Высвобождение тиреоидных гормонов при повреждении щитовидной железы во время тиреоидэктомии или радиойодтерапии, особенно при неустраненном тиреотоксикозе.

3. Возрастание свободных фракций тиреоидных гормонов при использовании препаратов, конкурирующих с тироксином и трийодтиронином за связь с белком: салицилатов, сердечных гликозидов.

Патогенез

Высокий уровень тиреоидных гормонов под действием перечисленных провоцирующих факторов обуславливает развитие острого тяжелого тиреотоксикоза с крайней степенью симпатoadреналовой активности и интенсивности метаболизма, следствием которых являются развитие надпочечниковой недостаточности и дегидратация.

Клиника

Тиреотоксический криз развивается быстро, за несколько часов, этому предшествует нарастание симптомов тиреотоксикоза в течение нескольких дней. Клиническая картина тиреотоксического криза проявляется максимальной степенью активности симпатической нервной системы, гиперметаболизмом, прогрессирующей надпочечниковой недостаточностью и дегидратацией в сочетании с выраженными аутоиммунными нарушениями. Характерна высокая лихорадка до 39–42°C, глубокое и частое дыхание, гиперемированная и влажная на ощупь кожа, профузный пот, так называемая «поза лягушки»: раскинутые руки, полусогнутые колени, разведенные бедра, что способствует увеличению теплоотдачи.

Важнейшими клиническими проявлениями декомпенсации синдрома тиреотоксикоза являются неврологические, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные. Наблюдается психическое и двигательное возбуждение, бессонница, усиление тремора и выраженности офтальмопатии. Психомоторное возбуждение может достигать степени психоза, сменяться апатией, адинамией, дезориентацией во времени, месте, окружающих событиях и собственной личности. Прогрессирует выраженная мышечная слабость, в том числе мышц артикуляционного аппарата, что проявляется дизартрией, затруднением в произнесении зву-

ков «р», «л», требующих напряжения языка. Нервно-психические расстройства настолько типичны, что в их отсутствии диагноз тиреотоксического криза считается маловероятным.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается тахикардия до 200 ударов в 1 минуту, фибрилляция предсердий, высокое пульсовое давление за счет выраженного снижения диастолического давления вплоть до нулевых значений. С прогрессированием надпочечниковой недостаточности снижаются показатели систолического артериального давления, возможно усиление пигментации, вызванной увеличением продукции адренкортикотропного гормона гипофиза. Последующее повышение диастолического давления на фоне ухудшения состояния расценивается как неблагоприятный признак, свидетельствующий о развитии сердечной недостаточности.

Желудочно-кишечными симптомами являются тошнота, рвота, жидкий стул, возможны боли в животе. Появляется желтушность, связанная с тиреотоксической дистрофией печени.

Высокая лихорадка, тахипноэ, профузный пот, рвота и жидкий стул, обусловленные декомпенсацией тиреотоксикоза и надпочечниковой недостаточностью, приводят к развитию тяжелого обезвоживания, при отсутствии лечения – коллаптоидного состояния и комы. При диффузном токсическом зобе, осложненном сердечно-сосудистой недостаточностью, развивается лево- и правожелудочковая декомпенсация, отек легких и мозга.

Диагностика

Диагностика тиреотоксического криза основывается на характерной клинической картине, наличии диффузного токсического зоба с тяжелым, длительное время некомпенсированным тиреотоксикозом, предшествующим кризу, нарастании симптомов тиреотоксикоза под влиянием провоцирующих факторов. Важной особенностью тиреотоксического криза, позволяющей дифференцировать его от других ургентных состояний, является сочетанное поражение нервной, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Лабораторные исследования выявляют увеличение уровня Т4 и Т3, снижение ТТГ, лейкоцитоз со смещением лейкоцитарной формулы влево (реже лейкопению), повышенный уровень ферментов (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза) и билирубина. Однако эти данные имеют ретроспективное значе-

ние. Уровень тиреоидных гормонов при тиреотоксическом кризе и неосложненном тиреотоксикозе не отличаются, поэтому их определение главным образом верифицирует диагноз тиреотоксикоза.

Лечение

Лечение тиреотоксического криза проводят в отделении интенсивной терапии и реанимации. Основные принципы ведения пациентов:

1. Купирование надпочечниковой недостаточности.
2. Борьба с дегидратацией.
3. Купирование явлений сердечно-сосудистой недостаточности.
4. Антитиреоидная терапия.
5. Подавление активности симпатoadреналовой системы.

1. Купирование надпочечниковой недостаточности достигается назначением глюкокортикоидов, которые необходимо вводить внутривенно с первых минут криза: преднизолон 60–90 мг, гидрокортизон 50–100 мг каждые 6 часов или дексаметазон 4–8 мг каждые 12 часов. Имеет значение также способность глюкокортикоидов тормозить периферическое превращение Т4 в Т3. При прогрессирующей гипотонии, резистентной к глюкокортикоидам, используются препараты дофамина. По мере стабилизации состояния дозы глюкокортикоидов уменьшаются до полной отмены в течение 3–5 дней.

2. Для ликвидации дегидратации проводится инфузионная терапия с использованием изотонических растворов (5 %) глюкозы и хлорида натрия (0,9 %) в количестве 3–6 литров в сутки под контролем центрального венозного давления. При многократной рвоте, гипохлоремии дополнительно вводится 10 %-й раствор хлорида натрия (10–40 мл в сутки), при гипокалиемии – препараты калия (панангин, 4 %-й раствор хлорида калия).

3. При сердечно-сосудистой недостаточности используют внутривенное введение диуретиков (фуросемид 60–100 мг), ингаляцию кислорода. С учетом роли повышенной сосудистой проницаемости в развитии отечного синдрома для его купирования необходима адекватная глюкокортикоидная терапия (см. пункт 1). Сердечные гликозиды (0,5 мл 0,05 %-го раствора строфантина, 1 мл 0,25 %-го раствора дигоксина) относятся к средствам резерва, поскольку в условиях тиреотоксикоза чувствительность сердечной мышцы к инотропному действию этих препаратов снижается, что требует повышения дозы, а к побоч-

ным эффектам (желудочковая тахикардия или экстрасистолия, фибрилляция желудочков), напротив, возрастает.

4. В качестве антитиреоидных препаратов применяются тиреостатики*, подавляющие секрецию и синтез гормонов щитовидной железы: тиамазол по 30 мг или пропилтиоурацил по 300 мг каждые 6 часов. При невозможности самостоятельного приема препараты растворяют в 100–150 мл 5 %-го раствора глюкозы и вводят через назогастральный зонд. Пропилтиоурацил не только блокирует синтез тиреоидных гормонов в щитовидной железе, но и подавляет периферическую конверсию Т4 в Т3. С устранением симптомов тиреотоксического криза (через 1–3 дня) дозу препаратов снижают до 30 мг/сут для тиамазола и 300 мг/сут для пропилтиоурацила.

При непереносимости тиреостатиков могут использоваться препараты йода, действие которых заключается в блокаде секреции тиреоидных гормонов. С этой целью назначают раствор Люголя внутрь по 10–30 капель каждые 8 часов или натрия йоподат по 0,5 мг 2 раза в день (перорально или через назогастральный зонд) или натрия йодид 5–10 мл 10 %-го раствора в 1 литре 5 %-го раствора глюкозы внутривенно каждые 8 часов. После купирования тиреотоксического криза, что обычно происходит в течение 1–3 дней, препараты йода отменяют. При их более длительном применении повышается риск развития «синдрома ускользания», когда блокирующий эффект препаратов йода прекращается, и возобновляется избыточная продукция тиреоидных гормонов.

5. Для подавления гиперактивности симпатoadреналовой системы применяются β-адреноблокаторы: пропранолол перорально или через зонд 20–40 мг (при необходимости доза может быть увеличена до 80–120 мг) каждые 6 часов или внутривенно медленно каждые 6 часов 1–2 мг пропранолола (1–2 мл 0,1 %-го раствора) под контролем артериального давления, при недостаточном эффекте – до 5–10 мг. Пропранолол предпочтительнее селективных препаратов этой группы в связи с его способностью подавлять периферическую конверсию Т4 в Т3. После стабилизации состояния пропранолол принимается в дозе 20–40 мг 3 раза в сутки до достижения эутиреоза с последующим постепенным снижением дозы. Сердечная недостаточность не является противопоказанием к использованию β-адреноблокаторов, напротив, симпатолитический эффект этих

* С введением в практику тиреостатиков (вторая половина XX столетия) значительно снизилась частота развития тиреотоксических кризов.

препаратов (купирование тахикардии, блокада катехоламинов) позволяет уменьшить ее проявления.

Симптоматическая терапия включает жаропонижающие средства, среди которых предпочтительнее парацетамол (0,5 г 2–3 раза в день внутрь или ректально), поскольку салицилаты вытесняют тиреоидные гормоны из связи с белком. Применяют наружное охлаждение (вентилятор, влажные обертывания, обкладывание льдом шеи, подмышечных и паховых областей), а также охлаждение жидкостей для внутривенного вливания. В случае признаков инфекционного заболевания назначают антибиотики.

При психоэмоциональном возбуждении применяют фенobarбитал, обладающий способностью инактивировать тироксин (0,3–0,4 г/сутки), либо парентерально седуксен или реланиум (1–2 мл), дроперидол (2–4 мл 0,25 %), аминазин (1–2 мл 2,5 %), пипольфен (1 мл 2,5 %).

При неэффективности лечения проводится плазмаферез.

С учетом периода полувыведения тироксина, составляющего 7 дней, интенсивное лечение при тиреотоксическом кризе необходимо продолжать в течение 7–10 дней.

При отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 12–24 часов проводится тиреоидэктомия, после которой криз быстро разрешается.

В 60-е годы XX столетия летальность при развитии тиреотоксического криза составляла 100 %, к началу XXI столетия этот показатель снизился до 30–75 %. В настоящее время при своевременной диагностике и лечении тиреотоксического криза летальность не превышает 10 %.

Диффузный токсический зоб и беременность

Диффузный токсический зоб является основной причиной тиреотоксикоза у беременных, его распространенность составляет 1 случай на 2000 беременных женщин. Тиреотоксикоз существенно не снижает фертильность, беременность возможна даже при его тяжелой форме. Вместе с тем гиперфункция щитовидной железы повышает риск невынашивания.

Беременность в свою очередь также влияет на течение диффузного токсического зоба. Наступление беременности может спровоцировать рецидив ДТЗ

или его развитие* из-за повышения симпатoadреналовой активности и стимулирующего влияния на щитовидную железу хорионического гонадотропина, структурно сходного с ТТГ. Во второй половине беременности наблюдается ремиссия заболевания, что обусловлено физиологической иммуносупрессией организма матери в этот период и повышенной продукцией тироксинсвязывающего глобулина под влиянием гиперэстрогемии, что способствует уменьшению биологически активной свободной фракции тироксина.

Диагностика

Во время беременности увеличение синтеза тироксинсвязывающего глобулина приводит к повышению уровня общего (связанного с белком) тироксина, при этом у 30 % женщин – в сочетании со снижением ТТГ, поэтому для оценки функционального состояния щитовидной железы у беременных необходимо исследовать уровень свободной фракции тироксина.

Результаты гормонального исследования, соответствующие тиреотоксикозу (снижение уровня тиреотропного гормона, повышение свободного тироксина) могут наблюдаться при так называемом транзиторном гестационном гипертиреозе, обусловленном влиянием хорионического гонадотропина. Транзиторный гестационный гипертиреоз наблюдается у 2 % беременных. При этом клинические проявления тиреотоксикоза и признаки эндокринной офтальмопатии отсутствуют, антитела к рецептору ТТГ не выявляются, а гормональные показатели в динамике в течение 2-х месяцев спонтанно нормализуются. Это состояние не требует лечения тиреостатиками и не ухудшает прогноз беременности.

Лечение

В настоящее время, в отличие от представлений прошлых лет, ДТЗ не является показанием для прерывания беременности или тиреоидэктомии. Более того, при легком тиреотоксикозе, который хорошо переносится молодыми женщинами и купируется без лечения с увеличением срока беременности, рекомендуется ограничиться наблюдением.

При выраженных клинических симптомах тиреотоксикоза – сердцебиении, потливости, слабости, похудании и лабораторно-инструментальных данных, подтверждающих диффузный токсический зоб, применяются тиреостатики.

* Возникновение ДТЗ на фоне беременности считается менее характерным, учитывая супрессию иммунитета в этот период.

Антитиреоидные препараты признаны относительно безопасными во время беременности. Вместе с тем имеются сообщения об эмбриопатии в виде дефектов кожи головы, атрезии хоан и аномалий желудочно-кишечного тракта. Тератогенный эффект антитиреоидных средств не доказан, но его потенциальный риск считается наиболее высоким в первом триместре беременности, когда происходит закладка органов у плода.

С началом функционирования щитовидной железы плода, что происходит на 12-й неделе беременности, применение больших доз тиреостатиков блокирует тиреоидную функцию, вызывая развитие зоба и ятрогенного гипотиреоза, риск которых максимален в третьем триместре.

Учитывая возможность негативного влияния на плод, в период гестации используют минимально эффективные дозы, которые составляют для пропилтиоурацила (пропицила) 100–150 мг/сут, тиамазола (мерказолила, тирозола) – 10–15 мг/сут. Пропицил является препаратом выбора, поскольку слабее проникает через плаценту. Такие дозы безопасны для плода, а эффективность малых доз потенцируется иммуносупрессивным влиянием гестации. Кроме того, во втором триместре дозы тиреостатиков снижаются, а в третьем триместре беременные обычно не нуждаются в лечении тиреотоксикоза.

Использование β -блокаторов не рекомендуется, так как они способствуют недоразвитию плаценты, замедляют рост плода, вызывают постнатальную брадикардию и гипогликемию. Однако необходимость в β -блокаторах может возникнуть при тяжелом тиреотоксикозе. В этом случае они применяются в дозе не выше 20–40 мг/сут и не более двух недель. Комбинация антитиреоидных препаратов и левотироксина (схема «блокируй и замещай») при беременности противопоказана, так как тиреостатики активнее проникают через плацентарный барьер по сравнению с левотироксином, который дейодируется в плаценте под действием дейодиназы, что может привести к развитию гипотиреоза и зоба у плода.

Необходимость в хирургическом лечении возникает крайне редко. Показанием к тиреоидэктомии является непереносимость тиреостатиков (выраженная лейкопения, тяжелые аллергические реакции). Операция проводится во II триместре беременности. Использование препаратов йода для предоперационной подготовки с целью уменьшения кровоснабжения ЩЖ у беременных противопоказано, так как йод легко проникает через плаценту и в фармакологических

дозах (более 1000 мкг) может привести к развитию зоба у плода с обструкцией дыхательных путей и асфиксией. По этой же причине противопоказано лечение радиоактивным йодом.

Для контроля эффективности лечения ежемесячно исследуется свободный тироксин, целевой уровень которого – верхняя граница диапазона нормы или несколько выше. Динамика ТТГ при изменении тиреоидного статуса происходит более медленными темпами, поэтому его определение во время беременности менее пригодно для оценки эффективности лечения и добиваться нормализации этого показателя нет необходимости. Как только значения свободного тироксина приближаются к целевому уровню, что происходит через 4–6 недель от начала лечения (к второму-третьему триместру беременности) антитиреоидные препараты отменяют. Поддерживающая терапия не применяется.

При адекватном лечении в 90 % случаев беременность завершается рождением здорового ребенка. Через 3–6 месяцев после родов возможен рецидив тиреотоксикоза, поэтому женщина нуждается в наблюдении.

При неукротимой рвоте беременных примерно в половине случаев выявляется гипертиреоз без его клинических проявлений. Тиреостатическая терапия обычно не применяется, гормональные показатели нормализуются к середине второго триместра.

Вероятность развития неонатального тиреотоксикоза в результате трансплацентарного переноса материнских антител, стимулирующих рецептор ТТГ, невелика: им страдают около 1 % детей, рожденных женщинами с ДТЗ. При этом его возникновение возможно и в случае радикального лечения заболевания у матери (тиреоидэктомия или терапия радиоактивным йодом), поскольку продукция стимулирующих антител к рецептору ТТГ может сохраняться в течение ряда лет. Прогностическое значение имеет определение уровня антител к рецептору ТТГ в крови беременной в третьем триместре.

Признаки неонатального тиреотоксикоза во время беременности могут проявляться во второй половине тахикардией у плода – более 160 ударов в минуту и повышением его двигательной активности. У новорожденных неонатальный тиреотоксикоз характеризуется тахикардией, повышенной возбудимостью, экзофтальмом, увеличением объема щитовидной железы, желтухой. Для подтверждения диагноза определяют ТТГ, фетальный трийодтиронин и тироксин в крови новорожденного на 4-й и 7-й дни жизни. Неонатальный тиреоток-

сикоз разрешается без лечения в течение 3-х недель, что соответствует периоду полужизни иммуноглобулина. При выраженном тиреотоксикозе со значительной тахикардией, возбудимостью и потерей массы тела применяют симптоматическую терапию.

В настоящее время кормление грудью не считается противопоказанием для применения тиреостатиков. При лактации, как и при беременности, используются минимально эффективные дозы: для пропилтиоурацила (пропицила) – 100–150 мг/сут, тиамазола (мерказолила, тирозола) – 10–15 мг/сут. Пропилтиоурацил является средством выбора, так как он в меньшей степени экскретируется с молоком.

ДИАГНОСТИКА ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Диагноз диффузного токсического зоба устанавливается на основании:

- 1) клинических симптомов тиреотоксикоза;
- 2) лабораторного подтверждения тиреотоксикоза (исследование гормонов щитовидной железы);
- 3) структурно-функциональных изменений в щитовидной железе диффузного характера (визуально-пальпаторная оценка, УЗИ, сцинтиграфия);
- 4) аутоиммунных маркеров заболевания (антитела к тканям щитовидной железы, эндокринная офтальмопатия).

1. Клинические симптомы тиреотоксикоза

В основе всех клинических проявлений тиреотоксикоза – повышение активности симпатической нервной системы под действием избытка гормонов щитовидной железы, при этом наиболее значимые изменения наблюдаются в состоянии нервной, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, что определяет ведущие симптомокомплексы в клинической картине заболевания: неврологический, сердечно-сосудистый и желудочно-кишечный.

Типичная неврологическая симптоматика – повышенная возбудимость, тревожность, раздражительность, эмоциональная лабильность, бессонница, чувство жара, потливость, плохая переносимость жаркой погоды, повышенная двигательная активность, дрожь, характерный выразительный взгляд из-за блеска глаз, расширенных глазных щелей, редкого мигания. Исследование неврологического статуса выявляет мелкоразмашистый тремор пальцев рук и

высокие сухожильные рефлексы. Особенность пожилого возраста – реакция нервной системы по типу истощения: плаксивость, апатия, депрессия.

Сердечно-сосудистый синдром характеризуется тахикардией, сохраняющейся в состоянии покоя и в ночное время, а также дилатацией сосудов, что в сочетании с усиленным кровотоком определяет состояние кожи – теплой на ощупь и бархатистой. Повышенная сократительная способность сердца и вазодилатация, обуславливающая снижение диастолического артериального давления, формируют гиперкинетический тип кровообращения: увеличенное пульсовое давление, ускоренный высокий пульс, усиленный верхушечный толчок сердца, пульсация сосудов шеи, области щитовидной железы и эпигастрия, по ЭКГ – повышенный вольтаж зубцов, по ЭхоКГ – высокая фракция выброса и увеличенная экскурсия стенок сердца. Последующее развитие дистрофических изменений в миокарде приводит к снижению толерантности к физическим нагрузкам, одышке, в тяжелых случаях – к фибрилляции предсердий.

У пациентов пожилого возраста превалируют дистрофические изменения в сердечной мышце, поэтому чаще развивается фибрилляция предсердий, которая может осложниться сердечной недостаточностью. Тиреотоксическая миокардиодистрофия носит диффузный характер и проявляется по ЭхоКГ дилатацией камер сердца, при этом в первую очередь страдают правые отделы, как функционально менее выносливые.

Характерными желудочно-кишечными симптомами являются снижение массы тела, несмотря на повышенный аппетит, а также склонность к частому жидкому стулу. Высокая функциональная нагрузка на печень в условиях тиреотоксикоза приводит к увеличению уровня печеночных ферментов и билирубина. У больных пожилого возраста изменения носят более выраженный дистрофический характер: значительное похудание в сочетании со снижением аппетита.

Важное значение имеет непродолжительный анамнез заболевания и его неуклонное прогрессирование, поскольку для тиреотоксикоза, обусловленного диффузным токсическим зобом, спонтанные ремиссии не характерны. Прогрессирующее ухудшение состояния вынуждает больных обратиться к врачу примерно в течение 6 месяцев с момента появления первых симптомов. В случае рецидива ДТЗ следует обратить внимание, что для купирования предыдущих

эпизодов тиреотоксикоза требовался прием тиреостатиков сроком не менее 3–4 недель, а для сохранения эутиреоза – терапия поддерживающими дозами.

2. Лабораторное подтверждение тиреотоксикоза

Гормональное исследование при тиреотоксикозе обнаруживает повышение тироксина и/или трийодтиронина наряду со значительным снижением уровня тиреотропного гормона. Для оценки тиреоидного статуса при ДТЗ определяют тиреотропный гормон и свободный тироксин, продуцируемый преимущественно щитовидной железой в отличие от трийодтиронина, образующегося из тироксина в периферических тканях.

У больных пожилого возраста могут наблюдаться менее выраженные изменения в гормональном статусе в виде умеренного снижения ТТГ в сочетании с высоконормальным уровнем свободных фракций тироксина и трийодтиронина, возможен ТЗ-тиреотоксикоз. Сомнительные результаты требуют проведения повторных исследований.

3. Структурно-функциональные изменения щитовидной железы при ДТЗ подразумевают увеличение объема ЩЖ и функциональной активности диффузного характера.

У молодых пациентов в большинстве случаев имеется видимое увеличение тиреоидного объема. На выраженность этого признака влияет строение шеи и расположение щитовидной железы. Более развитая шейная мускулатура у мужчин затрудняет визуальное выявление увеличенной щитовидной железы, особенно в дебюте заболевания. При пальпаторном исследовании обычно отмечается снижение плотности щитовидной железы, в то же время в случае рецидивов диффузного токсического зоба плотность может быть повышена из-за частичного замещения тиреоидной ткани соединительной. Информативность пальпаторного исследования снижается при атипичном расположении органа (например, загрудинном).

Увеличение объема щитовидной железы наиболее точно выявляет ультразвуковое исследование. Кроме того, в случае ДТЗ это исследование обнаруживает снижение эхогенности вследствие обильного кровоснабжения и повышенный кровоток. У пациентов пожилого возраста в 30 % случаев ДТЗ протекает без увеличения объема щитовидной железы, и выявление усиленного кровотока в тиреоидной ткани по данным УЗИ представляет собой ценный диагностический критерий.

При необходимости уточнения диагноза проводят сцинтиграфию ЩЖ, которая при ДТЗ обнаруживает диффузное повышение захвата радиоизотопа. За рубежом сцинтиграфия щитовидной железы является первоочередным методом исследования, поскольку диффузное увеличение поглощения изотопа позволяет отличить ДТЗ от других причин тиреотоксикоза: тиреоидитов, йодиндуцированного и медикаментозного тиреотоксикоза, характеризующихся снижением захвата радиофармпрепарата, а также функциональной автономии узлов, при которой наблюдается накопление радиопрепарата в узлах и снижение его поглощения остальной тиреоидной тканью.

4. Аутоиммунные маркеры заболевания

Аутоиммунную природу заболевания подтверждает наличие ассоциированной аутоиммунной патологии, чаще всего это эндокринная офтальмопатия, получившая название «визитной карточки» ДТЗ. У больных пожилого возраста эндокринная офтальмопатия, как и другая ассоциированная аутоиммунная патология, встречается редко.

Специфическим лабораторным тестом является определение антител к рецептору ТТГ, которым принадлежит основная патогенетическая роль в развитии заболевания. Кроме того, характерно повышение уровня антител к ТПО и Тг. Значение имеет также наследственная отягощенность по аутоиммунной патологии щитовидной железы или других органов и систем.

Появившиеся в последние десятилетия и ставшие доступными гормональное и ультразвуковое исследования щитовидной железы в отличие от методов прошлых лет (основной обмен, йодемия, поглощение йода) в большинстве случаев достаточно надежно позволяют оценить структурно-функциональное состояние органа. Вместе с тем диагноз ДТЗ основывается на характерных клинических симптомах тиреотоксикоза, подтвержденного лабораторно-инструментальными методами исследования, в то время как изменения в результатах гормонального анализа и тем более УЗИ щитовидной железы в отсутствии клиники тиреотоксикоза не являются показанием для назначения тиреостатической терапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Развитие тиреотоксического синдрома вызывают тиреоидные заболевания: ДТЗ, функциональная автономия щитовидной железы (многоузловой токсический зоб, токсическая аденома), тиреоидиты, а также препараты йода и тиреоидных гормонов. К редким причинам относятся заболевания и состояния, характеризующиеся гиперпродукцией ТТГ и хорионического гонадотропина, к крайне редким – онкопатология: фолликулярная карцинома щитовидной железы и опухоль яичника, содержащая тиреоидную ткань. Для перечисленных случаев, в отличие от ДТЗ, характерно отсутствие выраженных клинических проявлений тиреотоксикоза, антител к рецептору ТТГ и диффузного увеличения захвата радиоизотопа по данным сцинтиграфии.

1. Заболевания щитовидной железы

1.1. Функциональная автономия щитовидной железы (многоузловой токсический зоб, токсическая аденома) – способность тиреоцитов продуцировать гормоны независимо от уровня ТТГ в результате мутаций, обусловленных продолжительным йодным дефицитом. Функциональная автономия чаще развивается при многоузловом или узловом зобе у пожилых при длительном, в течение десятилетий, анамнезе заболевания. Возможна также диссеминированная функциональная автономия, когда гиперпродукция гормонов щитовидной железы происходит в отдельных участках тиреоидной ткани, не изолированных характерной для узла соединительнотканной капсулой.

Многоузловой токсический зоб – вторая по частоте причина тиреотоксикоза после ДТЗ, обуславливающая развитие этого синдрома в 15 % случаев, токсическая аденома (солитарный узел щитовидной железы) – в 5 %. В отличие от гиперпродукции тиреоидных гормонов при диффузном токсическом зобе функционально автономные узлы продуцируют меньшее количество гормонов, с чем связана менее выраженная клиника тиреотоксикоза. При гиперфункции солитарного узла (токсической аденоме) клинические симптомы тиреотоксикоза могут отсутствовать. Для диагностики функциональной автономии узлов проводится сцинтиграфия, которая выявляет функционально активные узлы на фоне снижения поглощения изотопа остальной тканью щитовидной железы. Признаки аутоиммунной патологии (эндокринная офтальмопатия, антитела к ЩЖ) для этой формы тиреотоксикоза не характерны.

1.2. Тиреоидиты (подострый, послеродовой, цитокининдуцированный, амиодарониндуцированный (тиреотоксикоз 2 типа) и аутоиммунный*) являются причиной тиреотоксикоза в 3 % случаев. Развитие этого синдрома при тиреоидитах связано с аутоиммунной деструкцией тиреоидной ткани с высвобождением накопленных гормонов. Тиреолизис обуславливает снижение захвата радиопрепарата в щитовидной железе по данным сцинтиграфии, в то время как близлежащие слюнные железы его активно поглощают. Кроме того, подострый тиреоидит отличается ярко выраженными признаками воспаления – болевым синдромом, гипертермией, повышенным СОЭ, а аутоиммунный тиреоидит – высоким титром антител к ТПО и Тг.

2. Йодиндуцированный тиреотоксикоз

Составляет от 1 до 10 % случаев тиреотоксикоза, развивается при приеме физиологических (до 1 мг) и фармакологических (более 1 мг) доз йода. К препаратам, содержащим фармакологические дозы йода, относятся рентгенконтрастные средства, раствор Люголя, радиоактивные изотопы йода, амиодарон. Тиреотоксикоз на фоне приема амиодарона обусловлен большим количеством йода в этом препарате (в 1 таблетке (200 мг) – 74 мг йода). Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 1-го типа связан с увеличением секреции ТГ в условиях дополнительного поступления йода, амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 2-го типа развивается в результате деструкции тиреоидной ткани, последний наблюдается значительно чаще. Йодиндуцированный тиреотоксикоз встречается при проведении профилактических мероприятий в йоддефицитных регионах среди пациентов с узловыми формами зоба, поскольку узлы щитовидной железы, концентрируя йод, способны секретировать избыточное количество гормонов. При йодиндуцированном тиреотоксикозе результаты изотопного исследования характеризуются снижением поглощения радиоактивного изотопа в тиреоидной ткани.

3. Медикаментозный (экзогенный) тиреотоксикоз

Развивается при проведении заместительной терапии у больных гипотиреозом в случае приема неадекватно высоких доз тиреоидного гормона. Характеризуется пониженным уровнем ТТГ, высоким содержанием тироксина и по-

* В зарубежной литературе аутоиммунный тиреоидит как причина тиреотоксикоза не рассматривается.

вышенным соотношением Т4/Т3 – до 70/1, в то время как при ДТЗ в связи с увеличением секреции Т3 соотношение Т4/Т3 составляет 30/1.

Сканирование выявляет снижение поглощения радиоизотопа в щитовидной железе, обусловленное медикаментозным подавлением ТТГ. Следует иметь в виду, что отмена препарата перед проведением сцинтиграфии по механизму обратной отрицательной связи вызывает увеличение захвата радиоактивного изотопа тканью щитовидной железы, а прием высокой дозы L-тироксина при некомпенсированном гипотиреозе накануне гормонального исследования приводит к обнаружению повышенного ТТГ и высоких значений тиреоидных гормонов, так как последние быстрее реагируют на изменение дозы препарата.

Узкий терапевтический диапазон препаратов тиреоидных гормонов и повышенная чувствительность к ним пожилых пациентов требует в этом возрасте строгой обоснованности их назначения и тщательного титрования дозы.

4. Заболевания и состояния, характеризующиеся гиперпродукцией тиреотропного гормона и хорионического гормона человека (редкие причины, менее 1 % случаев)

4.1. Гиперпродукция ТТГ

4.1.1. Тиреотропинома – опухоль гипофиза, продуцирующая тиреотропный гормон, обычно имеет крупные размеры, может сочетаться с другими аденомами гипофиза, например, секретирующей соматотропный гормон. Исследование гормонов в этом случае наряду с высоким уровнем гормонов щитовидной железы обнаруживает повышенное содержание тиреотропного гормона.

4.1.2. Синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам) характеризуется значительным повышением гормонов щитовидной железы при нормальном уровне тиреотропного гормона. Клиника тиреотоксикоза обусловлена сохранной чувствительностью тканей-мишеней к гормонам щитовидной железы, в то время как отсутствие подавления ТТГ связано с утратой чувствительности тиреотрофов гипофиза к супрессивному действию тиреоидных гормонов. Возможна также универсальная резистентность к гормонам щитовидной железы, когда аналогичные изменения в данных гормонального исследования выявляются при отсутствии клинических признаков тиреотоксикоза.

4.2. Гиперпродукция хорионического гонадотропина (тиреотоксикоз обусловлен структурным сходством с ТТГ)

4.2.1. Транзиторный гестационный тиреотоксикоз развивается в первом триместре беременности под действием высоких концентраций хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), характеризуется отсутствием клинических проявлений тиреотоксикоза, признаков аутоиммунной патологии (эндокринной офтальмопатии, антител к рецептору ТТГ) и спонтанной нормализацией гормональных показателей в динамике в течение 2-х месяцев.

4.2.2. Трофобластическая болезнь (пузырный занос, хорионкарцинома) – патологическая гиперплазия ворсин хориона, обуславливающая гиперпродукцию ХГЧ. Развитие тиреотоксикоза наблюдается при концентрации ХГЧ, превышающей 300 000 ед/л, что в несколько раз выше уровня ХГЧ при беременности. Трофобластическая болезнь выявляется по УЗИ малого таза.

5. Онкопатология – крайне редкая причина тиреотоксикоза, 0,1 %. Это крупные гормонально активные метастазы фолликулярной карциномы и эктопическая продукция тиреоидных гормонов опухолью яичника (*struma ovarii*), содержащей ткань щитовидной железы.

В зарубежной литературе дифференциальный диагноз синдрома тиреотоксикоза основывается на результатах сцинтиграфии*, по данным которой выделяют две группы заболеваний:

I. Заболевания, при которых поглощение радиопрепарата увеличивается, что свидетельствует о гиперпродукции тиреоидных гормонов в щитовидной железе: ДТЗ, многоузловой токсический зоб, токсическая аденома, ТТГ-секретирующая аденома гипофиза, трофобластическая болезнь.

II. Заболевания, при которых поглощение изотопа снижается: тиреоидиты, прием тиреоидных гормонов, йодиндуцированный тиреотоксикоз, эктопическая продукция тиреоидных гормонов (метастазы фолликулярной карциномы, опухоль яичника) (рис. б).

* В России сцинтиграфия щитовидной железы для подтверждения диагностики диффузного токсического зоба проводится по показаниям.

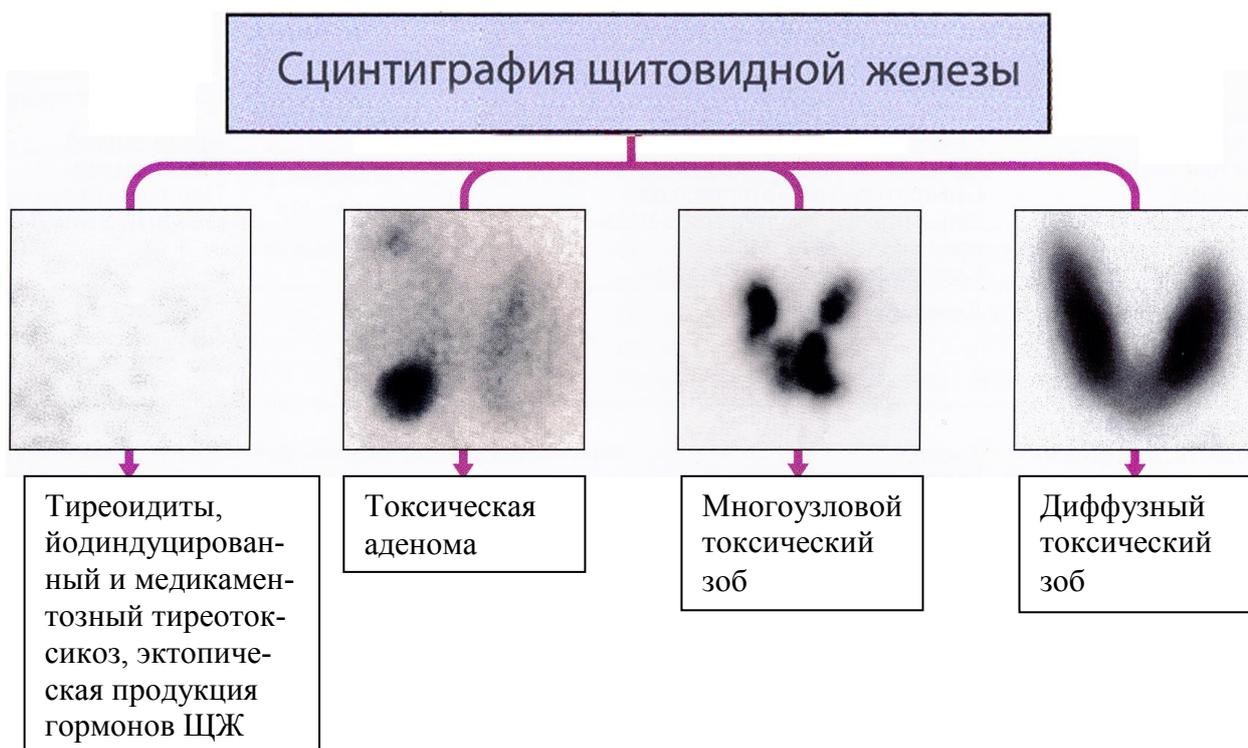


Рис. 6. Скенограммы при различных формах тиреотоксикоза
[Эндокринология, 2009]

Сходные с тиреотоксикозом клинические проявления наблюдаются при неврозе, миокардите, феохромоцитоме, наркомании (кокаин, амфетамин), беременности, для дифференциации которых с ДТЗ следует учитывать принципиальные отличия тиреотоксической клиники. Во-первых, стойкий, прогрессирующий характер симптомов: повышенной возбудимости, тахикардии, похудания при непродолжительном анамнезе заболевания (несколько месяцев). Во-вторых, гиперкинетический тип кровообращения: повышенная сократительная способность сердца в сочетании с вазодилатацией и вследствие этого увеличенный кровоток, что проявляется высоким пульсовым давлением, усиленной пульсацией сосудов (лучевой, сонной артерии, эпигастрального отдела аорты, области щитовидной железы), увеличенным вольтажом зубцов по ЭКГ, высокой фракцией выброса и гиперкинезией стенок миокарда по ЭхоКГ. В-третьих, признаки аутоиммунной патологии: повышенный титр антител к щитовидной железе, наличие эндокринной офтальмопатии и других ассоциированных аутоиммунных заболеваний. При температурной реакции важным отличием является ее появление не в дебюте заболевания, а на фоне прогрессирования тиреотоксикоза.

При ДТЗ у пожилых часто возникает необходимость дифференциации с патологией сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. В этих случаях важно уточнить хронологию симптомов: при тиреотоксикозе изменения в общем состоянии, признаки поражения нервной системы (астения, миопатия и др.) предшествуют сердечно-сосудистым и желудочно-кишечным проявлениям; как сердечно-сосудистая, так и желудочно-кишечная симптоматика не бывает изолированной, сочетается с признаками тиреотоксического поражения других органов и систем и прогрессирует в отсутствии антитиреоидной терапии.

Отличием тиреотоксического поражения миокарда является диффузный характер изменений, в то время как при ишемической болезни сердца – очаговый, а также неэффективность кардиотропной терапии. Изменения в состоянии желудочно-кишечного тракта при тиреотоксикозе отличаются значительной потерей веса при сохранном аппетите и отсутствием признаков органического поражения органов пищеварения. Подтверждение тиреотоксического генеза симптомов основывается на результатах гормонального исследования.

ЛЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Цель лечения – стойкий эутиреоз или гипотиреоз, который в настоящее время не расценивается как осложнение, поскольку достаточно успешно компенсируется с помощью заместительной терапии, в то время как рецидивы тиреотоксикоза представляют серьезную угрозу для состояния здоровья.

Больным рекомендуется ограничить поступление йодсодержащих препаратов (амиодарона, йодсодержащих контрастных веществ, антисептиков, витаминов и др.), эмоциональные и физические нагрузки, исключить курение, потому что каждый из этих факторов может провоцировать гиперфункцию щитовидной железы.

Для лечения диффузного токсического зоба используются следующие методы:

- медикаментозный,
- хирургический,
- радиойодтерапия.

Независимо от избранного метода сначала проводится медикаментозное устранение тиреотоксикоза. Показаниями к госпитализации являются: тирео-

токсикоз тяжелой степени (осложненный) и плохая переносимость тиреостатиков.

Медикаментозное лечение

Для медикаментозного снятия тиреотоксикоза применяются тиреостатические средства, β -блокаторы, глюкокортикоиды (по показаниям), седативные препараты. Препараты йода, карбонат лития и перхлорат калия для антитиреоидной терапии используются крайне редко.

Тиреостатические средства – тиамазол (мерказолил (таблетка 5 мг), тирозол (таблетка 5 и 10 мг)) и пропилтиоурацил (пропицил (таблетка 50 мг)). Механизм действия тиреостатических препаратов заключается в блокировании тиреопероксидазы – ключевого фермент синтеза тиреоидных гормонов.

Пропицил наряду с подавлением продукции гормонов в щитовидной железе, блокирует конверсию Т4 в Т3 в периферических тканях. Кроме того, пропицил в меньшей степени проникает через плаценту и в грудное молоко по сравнению с препаратами тиамазола, поэтому является средством выбора при беременности и лактации. Однако пропицил обладает сравнительно высокой гепатотоксичностью, а также имеет короткий период полураспада, что делает необходимым 3–4-х кратный прием препарата.

Рекомендации по применению тиреостатических препаратов

При тиреотоксикозе суточная доза тиамазола составляет 20 мг в 2 приема, при тяжелой форме заболевания – 30–40 мг в сутки в 2–3 приема в течение 3–6 недель. Начальная доза пропилтиоурацила составляет 200 мг в сутки, при тяжелом тиреотоксикозе – 300–400 мг в сутки в 3–4 приема в течение 3–6 недель.

Применение высоких доз тиреостатиков (более 40 мг в сутки тиамазола и 400 мг пропилтиоурацила) увеличивает риск развития побочных эффектов, но не ускоряет достижения эутиреоза. Это связано со способностью щитовидной железы накапливать синтезированные гормоны, количество которых при тиреотоксикозе резко повышено, поэтому тиреостатики, действие которых заключается в угнетении синтеза тиреоидных гормонов, купируют тиреотоксикоз не ранее чем через 3–6 недель лечения, по мере расходования запасов гормонов щитовидной железы.

По достижении клинического эутиреоза доза препарата постепенно снижается: тиамазол по 5 мг каждые 2–4 недели до поддерживающей 5–10 мг в сутки,

пропилтиоурацил по 50 мг каждые 2–4 недели до поддерживающей 50–100 мг/сутки. В зависимости от эффективности лечения, результатов гормонального исследования темпы снижения могут увеличиваться: по 5 мг в 3 дня для тиамазола и по 50 мг в 3 дня для пропилтиоурацила.

Снятие тиреотоксикоза приводит к клинической ремиссии ДТЗ, а поддерживающая терапия в течение 1–1,5 лет необходима для достижения иммунологической ремиссии заболевания. Тиреостатики не обладают прямым иммуносупрессивным действием, однако поддержание эутиреоидного состояния при их применении способствует компенсации иммунологических нарушений. Преждевременное прерывание лечения вызывает развитие рецидива, особенно в течение первого года, требующего возобновления приема тиреостатиков в более высоких дозах. Вместе с тем продолжительность тиреостатической терапии более 1,5 лет не влияет на прогноз заболевания.

Контроль уровня свободного Т4 и Т3 проводится через 3–4 недели от начала лечения, затем через 3 месяца, и в последующем каждые 6 месяцев до окончания лечения. Уровень ТТГ исследуется через 3 месяца, затем 1 раз в 6 месяцев до завершения тиреостатической терапии. Критерий эффективности лечения – стойкая нормализация концентрации ТТГ и свободного тироксина, уменьшение размеров зоба.

Схема «блокируй-замещай» – добавление к лечению левотироксина в дозе 50–75 мкг в сутки после достижения эутиреоза при длительной тиреостатической терапии, предложена в 60-е годы прошлого столетия. Цель такой схемы – профилактика зобогенного эффекта тиреостатиков, возможность развития которого связана с активацией ТТГ при снижении продукции тиреоидных гормонов по принципу обратной отрицательной связи. Однако такая схема не нашла широкого применения из-за необходимости использования более высоких доз тиреостатических препаратов для поддержания эутиреоза. В то же время титрование дозы тиреостатиков под контролем уровня тиреоидных гормонов позволяет избежать их передозировки и соответственно зобогенного эффекта. Схема «блокируй-замещай» считается оправданной при невозможности динамического контроля над уровнем тиреоидных гормонов, когда, например, пациенты находятся в длительных дальних командировках.

Побочные эффекты тиреостатической терапии

Лечение тиреостатическими препаратами в 5 % случаев сопровождается побочными явлениями в виде аллергических реакций: кожный зуд, сыпь, крапивница. У 0,2–0,5 % больных, развиваются лейкопения и агранулоцитоз. Редкими побочными эффектами являются тромбоцитопения, суставной синдром (артрит, артралгия), лихорадка, диспепсия, васкулит, апластическая анемия, гепатит, при использовании пропилтиоурацила – некроз печени.

В 50 % случаев наблюдается перекрестная чувствительность к пропилтиоурацилу и тиамазолу в отношении развития побочных эффектов.

При появлении аллергических реакций рекомендуется замена тиреостатического препарата (например, тиамазола на пропилтиоурацил), при отсутствии эффекта – добавление антигистаминных средств, в более тяжелых случаях – глюкокортикоидов в дозе 20–30 мг в сутки. С достижением эутиреоза используются радикальные методы лечения – тиреоидэктомия или радиойодтерапия.

Лейкопения (снижение уровня лейкоцитов крови менее $4 \times 10^9/\text{л}$) – осложнение тиреостатической терапии, связанное со способностью тиреостатиков выполнять роль гаптен (неполных антигенов), которые при соединении с белками на поверхности лейкоцитов становятся антигенами, провоцирующими образование антилейкоцитарных антител и разрушение этих клеток. Кроме того, имеет значение аутоиммунная активность при ДТЗ и тирогенная относительная надпочечниковая недостаточность.

Отмена тиреостатических препаратов в большинстве случаев приводит к восстановлению уровня нейтрофилов через 1 неделю, в течение которых происходит созревание лейкоцитов в костном мозге и их выход в кровь.

В результате иммунной атаки уменьшается количество всех форм гранулоцитарных лейкоцитов – моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, однако наибольшее значение имеет снижение содержания нейтрофилов, составляющих подавляющее большинство этих клеток. Нейтропения диагностируется при уровне нейтрофилов $2,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее. Агранулоцитоз характеризуется снижением количества нейтрофилов до $0,75\text{--}0,5 \times 10^9/\text{л}$, при этом выявляется токсическая зернистость гранулоцитов. Лейкоформула таких больных часто представлена исключительно лимфоцитами.

Гранулоциты получили свое название в связи с наличием в цитоплазме клеток гранул, содержащих миелопероксидазу – фермента, обеспечивающего

лизис фагоцитированных патогенных микроорганизмов. Уменьшение клеток гранулоцитарного ряда снижает защитную способность организма, что в первую очередь отражается на органах, выполняющих барьерную функцию и испытывающих наибольшую микробную нагрузку – небных миндалинах и слизистой полости рта.

Агранулоцитоз развивается остро, проявляется лихорадкой и язвенно-некротическими процессами в полости зева (некротическая ангина) и рта (на деснах, мягком небе, слизистой языка и щек) с выраженными болями в горле, увеличением регионарных лимфоузлов – шейных и подчелюстных. Наблюдается язвенно-некротическое поражение кожных покровов (таким больным не рекомендуется внутримышечное и подкожное введение лекарственных препаратов), а также слизистой желудочно-кишечного тракта (энтеропатия). При этом в очагах воспаления кожи и слизистых, в увеличенных и болезненных лимфоузлах нет гноя из-за отсутствия гранулоцитов.

Лихорадка при агранулоцитозе обусловлена инфицированием организма, а также массивным разрушением лейкоцитов, что приводит к выходу в кровь эндогенного пирогена. При прогрессировании процесса развивается пневмония, сепсис, которые могут привести к летальному исходу.

Учитывая возможный лейкопенический эффект тиреостатиков, их назначают после предварительного исследования лейкоцитов крови. При выявлении лейкопении (менее $4 \times 10^9/\text{л}$) назначается преднизолон 20–30 мг в сутки в зависимости от тяжести тиреотоксикоза, через 1–2 дня повторно исследуются лейкоциты и при их нормализации проводится лечение тиреостатиками в сочетании с преднизолоном (число таблеток преднизолона соответствует числу таблеток мерказолила). Снижение дозы тиреостатических препаратов осуществляется параллельно с глюкокортикоидами, последние полностью отменяются при переходе на поддерживающую терапию.

В случае развития лейкопении на фоне приема тиреостатиков тактика лечения зависит от степени снижения лейкоцитов крови. При умеренном уменьшении (до $3 \times 10^9/\text{л}$) дополнительно назначается преднизолон 20–30 мг в сутки в соответствии со степенью тяжести тиреотоксикоза (число таблеток преднизолона соответствует числу таблеток мерказолила). При нормализации уровня лейкоцитов (по результатам анализа крови через 1–2 дня) возможно дальнейшее проведение тиреостатической терапии в комбинации с глюкокортикоида-

ми. Дозы тиреостатиков и глюкокортикоидов снижаются параллельно и последние полностью отменяются при переходе на поддерживающее лечение. Такая тактика обоснована тем, что умеренная лейкопения на фоне приема тиреостатиков может носить преходящий характер. В случае повторного развития лейкопении после отмены глюкокортикоидов показана тиреоидэктомия.

При выраженной лейкопении (менее $3 \times 10^9/\text{л}$) тиреостатики необходимо отменить, и после компенсации тиреотоксикоза с использованием глюкокортикоидов, β -блокаторов, седативных средств, плазмафереза (по показаниям) больной направляется на оперативное лечение.

При развитии агранулоцитоза (нейтрофилы менее $0,75-0,5 \times 10^9/\text{л}$) тиреостатики немедленно отменяют, назначают глюкокортикоиды ($0,5-1,0$ мг/кг сутки преднизолона) в таблетированной форме для создания депо препарата в организме, антибиотики широкого спектра действия. Выход из агранулоцитоза наблюдается в течение 5–7 дней. При использовании человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ленограстим, филграстим), который потенцирует продукцию нейтрофильных гранулоцитов, их выход в кровь из костного мозга, а также функциональную способность зрелых гранулоцитов по отношению к бактериям, количество лейкоцитов в крови увеличивается в течение первых суток.

После устранения агранулоцитоза и тиреотоксикоза (с применением глюкокортикоидов, β -блокаторов, седативных средств и плазмафереза) проводится хирургическое лечение ДТЗ.

Учитывая возможность развития лейкопении при приеме тиреостатиков необходимо контролировать уровень лейкоцитов 1 раз в 1–2 недели в период снятия тиреотоксикоза, затем 1 раз в 1–2 месяца при проведении поддерживающей терапии. Кроме того, следует информировать пациента о необходимости обращения к врачу при появлении беспричинной лихорадки, болей в горле, воспалительных изменений кожи и слизистых.

Риск развития агранулоцитоза выше при тяжелой форме тиреотоксикоза, особенно осложненного тирогенной надпочечниковой недостаточностью, а также в случае одновременного приема других средств, вызывающих лейкопению: нестероидных противовоспалительных, сульфаниламидных. Указание на агранулоцитоз в анамнезе повышает вероятность его развития в тяжелой форме при повторном применении препарата, спровоцировавшего это осложнение.

К редким осложнениям тиреостатической терапии относится острый некроз печени, холестатический гепатит, риск которых выше при применении пропицила. Контроль печеночных трансаминаз, билирубина и щелочной фосфатазы на фоне приема тиреостатиков рекомендуется проводить 1 раз в 6 месяцев.

β-адреноблокаторы подавляют эффекты катехоламинов, их одновременное назначение с антитиреоидными средствами уменьшает тахикардию и вегетативную симптоматику в первые часы приема, в то время как действие тиреостатических препаратов начинает проявляться на 7–10-й день и развивается полностью на 3–6-й неделе лечения.

Предпочтение отдается неселективным β-адреноблокаторам (пропранолол), которые обладают способностью снижать периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин. Кроме того, неселективность действия препарата обуславливает наряду с уменьшением частоты сердечных сокращений (блокада β₁-адренорецепторов сердечной мышцы) повышение тонуса периферических сосудов (блокада β₂-адренорецепторов сосудистой стенки). Такое свойство пропранолола делает его применение более выгодным при ДТЗ, для которого характерно дилатация периферических сосудов, по сравнению с селективными β-адреноблокаторами, действующими преимущественно на β₁-адренорецепторы.

Назначают β-адреноблокаторы (пропранолол 40–120 мг/сут) под контролем частоты сердечных сокращений и артериального давления. Через 3–6 недель по мере развития эффекта тиреостатиков и при стойкой нормализации пульса доза β-адреноблокаторов постепенно уменьшается вплоть до полной отмены.

При тяжелом тиреотоксикозе, сопровождающемся более глубоким относительным дефицитом гормонов надпочечников, возможна выраженная гипотензивная реакция на β-адреноблокаторы, что требует тщательного титрования дозы препарата.

При непереносимости β-адреноблокаторов для урежения частоты сердечных сокращений могут применяться антагонисты кальция из группы верапамила или дилтиазема. Однако следует иметь в виду, что антагонисты кальция снижают общее периферическое сопротивление сосудов, усугубляя тиреотоксическую вазодилатацию, что может приводить к значительному снижению ар-

териального давления. Этот нежелательный эффект требует осторожности при назначении данных препаратов.

Глюкокортикоиды действуют непосредственно на тиреоидный статус, подавляя превращение тироксина в трийодтиронин в периферических тканях, компенсируют относительный эндогенный дефицит кортизола, который в той или иной степени имеет место при диффузном токсическом зобе, уменьшают выраженность аутоиммунных нарушений, в связи с чем глюкокортикоидная терапия является патогенетической.

Использование препаратов этой группы в комплексном лечении тяжелого тиреотоксикоза позволяет быстрее достичь компенсации состояния пациента: стабилизирует гемодинамику, способствует восстановлению синусового ритма, уменьшает выраженность системных аутоиммунных проявлений: температурной реакции, гепатопатии, миопатии и т.д.

Показаниями к применению глюкокортикоидов являются:

- тяжелый тиреотоксикоз, осложненный тиреотоксическим поражением печени, выраженными сердечно-сосудистыми нарушениями (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность), надпочечниковой недостаточностью, значительной потерей веса,
- ассоциированная аутоиммунная патология (эндокринная офтальмопатия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения и др.),
- лейкопении на фоне тиреостатической терапии.

Необходимость в глюкокортикоидах у больных ДТЗ может возникнуть при развитии интеркуррентных заболеваний (вирусная инфекция, обострение хронической патологии, отравление и т.д.), проведении инвазивных диагностических манипуляций (фиброгастродуоденоскопия и др.), при нервном или физическом напряжении и др. Это обусловлено относительной надпочечниковой недостаточностью, которая декомпенсируется под влиянием перечисленных стрессовых факторов, что приводит к выраженному снижению артериального давления. Назначение глюкокортикоидов или увеличение дозы в случае исходного их применения позволяют стабилизировать состояние пациента.

Кроме того, глюкокортикоиды используют при тиреоидэктомии: накануне операции в качестве предоперационной подготовки и в раннем послеоперационном периоде.

При консервативном лечении применяется преднизолон 20–30 мг/сут (количество таблеток преднизолона (5 мг) соответствует количеству таблеток тиамазола в аналогичной дозе) с постепенным параллельным снижением дозы после достижения эутиреоза. С гастропротективной целью назначают блокаторы протонной помпы. Глюкокортикоиды отменяют при переходе на поддерживающую тиреостатическую терапию.

К *седативным средствам*, использование которых обосновано гиперадренергическим статусом при тиреотоксикозе, относятся: микстура Кватера (состав: отвар из корней и корневищ валерианы, натрия бромид, кофеин-бензоат натрия, магния сульфат), корвалол (валокордин), валериана, пустырник, боярышник.

Плазмаферез применяют при неэффективности других методов лечения.

Частота рецидивов тиреотоксикоза при консервативном лечении составляет около 50 %. Факторами, повышающими риск развития рецидива ДТЗ, являются: тиреоидный объем более 40 см³, молодой возраст, курение, мужской пол, высокое соотношение Т3/Т4, высокий титр антител к рецепторам ТТГ. При тиреоидном объеме менее 40 см³ и его уменьшении на фоне консервативной терапии, неосложненном тиреотоксикозе и высоком уровне антител к ТПО прогноз более благоприятный.

Хирургический метод лечения

Преимущество тиреоидэктомии – быстрое достижение эутиреоза в отличие от медикаментозного лечения и радиойодтерапии.

Тиреоидэктомия показана:

- при отсутствии стойкого эффекта от медикаментозной терапии в течение года,
- рецидиве ДТЗ после консервативной терапии,
- большом объеме зоба (более 40 см³),
- непереносимости тиреостатиков,
- загрудинном зобе,
- некорректируемой лейкопении.

Пациенты мужского пола с ДТЗ чаще нуждаются в хирургическом лечении в связи с меньшей приверженностью к терапии, требующей длительного приема препарата и ограничения физических нагрузок.

Объем операции – предельно субтотальная тиреоидэктомия, что позволяет свести к минимуму риск рецидива тиреотоксикоза, тем более что повторное оперативное лечение является технически сложным.

Нормализация тиреоидного статуса перед проведением оперативного лечения снижает риск развития тиреотоксического криза в момент оперативного вмешательства, обусловленного выходом в кровь тиреоидных гормонов из резецированной щитовидной железы.

Возможные послеоперационные осложнения (1–2 % случаев) – повреждение возвратного гортанного нерва с парезом гортани и частичной афонией, гипопаратиреоз с гипокальциемическим синдромом, кровотечение вследствие активного кровоснабжения ЩЖ. Частота рецидивов тиреотоксикоза после тиреоидэктомии – около 10 %.

При проведении предельно субтотальной тиреоидэктомии заместительная терапия назначается сразу после операции с последующей коррекцией дозы препарата под контролем свободного Т4 и ТТГ.

Радиойодтерапия

Является безопасным и эффективным методом лечения: лучевая нагрузка минимальна, рецидивы тиреотоксикоза крайне редки, а развивающийся гипотиреоз осложнением не считается.

Применение радиоактивного йода является терапией первого выбора в США, а в странах Европы и в Японии этот метод используют при неэффективности тиреостатических препаратов.

Показаниями к применению радиоактивного йода являются:

- рецидивирующее течение ДТЗ,
- непереносимость тиреостатиков,
- тиреоидэктомия в анамнезе,
- наличие противопоказаний к оперативному лечению.

Механизм действия – разрушение ЩЖ β -частицами, выделяющимися при распаде радиоактивного йода (I^{131}). Небольшой, до 2 мм, радиус действия β -лучей обуславливает локальный эффект радиоактивного препарата без повреждения прилежащих тканей. Применяется натриевая соль I^{131} (в растворе или капсулах) перорально, доза препарата зависит от объема зоба.

Эутиреоз и гипотиреоз при этом методе лечения достигается через 2–6 месяцев. Первые 6 месяцев исследование свободного Т4 и ТТГ проводится ежемесячно, по результатам которого определяют необходимость заместительной терапии. Через год после лечения радиоактивным йодом гипотиреоз развивается у 50 % больных и в последующем вероятность его развития составляет около 5 % в год, поэтому пациенты нуждаются в постоянном наблюдении и ежегодном контроле функционального состояния ЩЖ. При большом объеме зоба может возникнуть необходимость повторного лечения.

Наиболее частыми побочными эффектами радиойодтерапии, наблюдающимися в 30 % случаев, являются развитие или ухудшение течения аутоиммунной офтальмопатии и дисфункция слюнных и слезных желез. У 1 % пациентов может развиваться радиационный тиреоидит, проявляющийся болью, отеком в области щитовидной железы, повышением температуры тела, тиреотоксикозом.

Радиоактивный йод не обладает тератогенным действием, но после его применения рекомендуется контрацепция женщинам в течение 12-ти месяцев, мужчинам – 4-х месяцев, в течение которых клетки спермы обновляются.

Абсолютными противопоказаниями к проведению радиойодтерапии являются беременность и грудное вскармливание.

В настоящее время детский возраст не считают противопоказанием. Однако следует учитывать повышенную чувствительность к пролиферативным эффектам ионизирующей радиации в возрасте до 10 лет*. С целью уменьшения пролиферативного эффекта у детей используют более высокие дозы радиоактивного препарата, особенно в младшем возрасте.

Лечение осложненных форм тиреотоксикоза

Тиреотоксическое сердце

Лечение тиреотоксического сердца (тиреотоксической миокардиодистрофии) заключается в терапии тиреотоксикоза, что в большинстве случаев позволяет восстановить синусовый ритм и купировать сердечную недостаточность.

Для лечения тиреотоксического сердца в соответствии с принципами курации тиреотоксикоза тяжелой степени применяются тиреостатические препараты в относительно высоких дозах (тиамазол 30–40 мг/сут, пропилтиоурацил 300–400 мг/сут), β -адреноблокаторы, доза которых определяется частотой сер-

* Папиллярный рак ЩЖ после аварии на Чернобыльской АЭС развился у детей младше 10 лет.

дечных сокращений и артериальным давлением, глюкокортикоиды (преднизолон 20–40 мг/сут перорально), седативные средства (микстура Кватера, корвалол, валериана). При развитии сердечной недостаточности дополнительно используются мочегонные (фуросемид, верошпирон).

Следует иметь в виду, что действие тиреостатических препаратов проявляется постепенно, на 7–10-й день лечения, а полный эффект с нормализацией тиреоидных гормонов наблюдается на 3–6-й неделе.

Неселективные β -адреноблокаторы, блокируя эффекты катехоламинов и превращение T4 в T3 в периферических тканях, влияют на основные механизмы формирования тиреотоксического сердца – гиперadreнергический и гипертиреоидный. При развитии выраженной гипотензивной реакции на применение β -адреноблокаторов необходимо тщательное титрование дозы препарата, что в сочетании с адекватными дозами глюкокортикоидов позволяет преодолеть этот нежелательный эффект.

Глюкокортикоиды ингибируют конверсию тироксина в трийодтиронин в тканях, уменьшая проявления тиреотоксического синдрома, подавляют системный аутоиммунный процесс, лежащий в основе заболевания и имеющий патогенетическое значение в развитии тиреотоксического сердца. Одно из характерных проявлений системного аутоиммунного процесса – повышенная проницаемость сосудов, что наряду с миокардиодистрофией обуславливает развитие отеков, накопление жидкости в полостях (гидроперикард, гидроторакс, асцит). Глюкокортикоиды, снижая сосудистую проницаемость, а также повышая почечную фильтрацию, способствуют купированию отечного синдрома.

При тяжелой степени тиреотоксикоза может наблюдаться нестабильная гемодинамика со снижением артериального давления вплоть до коллапса в ответ на стресс (обострение хронического заболевания, эмоциональная и физическая нагрузка и др.), что связано с тирогенной недостаточностью функции надпочечников. Назначение глюкокортикоидов или увеличение дозы в случае их исходного применения, устранение провоцирующего фактора (лечение сопутствующего заболевания, создание режима максимального психического и физического покоя) позволяют стабилизировать артериальное давление. В особо тяжелых случаях рекомендуется кратковременная инфузия вазопрессоров (препараты допамина – допмин, дофамин).

Тиреотоксическая миокардиодистрофия является показанием к применению препаратов калия и магния (поляризующий раствор внутривенно, панангин), поскольку дефицит этих макроэлементов в сердечной мышце при тиреотоксикозе усугубляет функциональные нарушения нервно-мышечного аппарата сердца.

Необходимость назначения антикоагулянтов при фибрилляции предсердий на фоне тиреотоксикоза остается спорной в связи с наличием факторов, препятствующих тромбообразованию (усиленный кровоток, вазодилатация, повышенная активность противосвертывающей системы, уменьшение уровня холестерина и β -липопротеидов), а также восстановление синусового ритма в большинстве случаев по мере снятия тиреотоксикоза. Показаниями к антикоагулянтной терапии являются сопутствующая кардиальная патология, хроническая форма фибрилляции предсердий, что чаще наблюдается у пожилых пациентов.

Применение сердечных гликозидов при тахисистолической форме фибрилляции предсердий сопряжено с риском побочных эффектов (желудочковая экстрасистолия и тахикардия, фибрилляция желудочков) на фоне тиреотоксической миокардиодистрофии. Вместе с тем низкие дозы дигоксина (до 0,25 мг/сут) при тиреотоксикозе малоэффективны в связи с повышенным клиренсом препарата.

Тиреостатическая терапия в большинстве случаев приводит к восстановлению синусового ритма в сроки от начала лечения тиреостатическими препаратами до 1–3 месяцев после достижения эутиреоза. Адекватное лечение позволяет достаточно быстро купировать проявления сердечной недостаточности. Наиболее медленными темпами происходит регресс дистрофических изменений в сердце в случае развития тиреотоксической дилатационной кардиопатии: размеры сердца и показатели внутрисердечной гемодинамики восстанавливаются в течение 3–6 месяцев после снятия тиреотоксикоза. Риск развития хронической формы фибрилляции предсердий с хронической сердечной недостаточностью увеличивается с возрастом и при сопутствующей кардиальной патологии.

При ДТЗ, осложненном развитием тиреотоксического сердца, после купирования тиреотоксикоза решается вопрос о радикальных методах лечения (тиреоидэктомия, применение радиоактивного йода).

Тиреотоксическая печень

Диффузный токсический зоб, осложненный гепатитом, является показанием к применению глюкокортикоидов в дозе 20–40 мг/сут в комплексной медикаментозной терапии тиреотоксикоза. Контрольное исследование активности ферментов печени (аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, гаммаглутамилтранспептидазы) проводится через 2–4 недели от начала лечения тиреотоксикоза, и к этому времени перечисленные показатели обычно нормализуются.

Ассоциированная аутоиммунная патология

При развитии эндокринной офтальмопатии тяжелой степени, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунной тромбоцитопении, миастении назначается глюкокортикоидная терапия (преднизолон в дозе 0,5–1,5 мг/кг веса), в крайне тяжелых случаях проводится пульс-терапия метилпреднизолоном 500–1000 мг внутривенно в течение 3-х дней с последующим переходом на пероральный прием глюкокортикоидов.

В случае развития аутоиммунной гемолитической анемии переливание эритроцитарной массы (используются отмытые эритроциты с индивидуальным подбором) проводится строго по показаниям: быстрое снижение гемоглобина до 30–40 г/л с гипоксией головного мозга и миокарда. Несоблюдение этих условий может стать причиной гемолитического криза, декомпенсации тиреотоксикоза, острой надпочечниковой недостаточности с летальным исходом.

После снятия тиреотоксикоза пациенты подлежат оперативному лечению. При невозможности достижения нормальных показателей красной крови и тромбоцитов, что может наблюдаться при тяжелой форме ДТЗ, непереносимости тиреостатиков тиреоидэктомия проводится по жизненным показаниям. После операции показатели красной крови нормализуются в течение 2–3-х недель. Тромбоциты восстанавливаются более медленными темпами – через 6 месяцев по мере достижения иммунологической ремиссии ДТЗ. Более длительные сроки нормализации уровня тромбоцитов связаны со способностью антитромбоцитарных антител частично разрушать мегакариоциты костного мозга. Дополнительно назначаются витамин В₁₂ и фолиевая кислота, необходимые для эритро- и тромбопоэза.

Терапия осложненного тиреотоксикоза – трудная задача, однако развитие осложнений можно предотвратить при условии своевременной диагностики и адекватного лечения ДТЗ.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Выберите один правильный ответ

1. ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА ПЛОДА ЗАКЛАДЫВАЕТСЯ

- 1) на третьей неделе
- 2) на четвертой неделе
- 3) на пятой неделе
- 4) на шестой неделе

2. ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПЛОДА НАЧИНАЕТСЯ

- 1) к концу третьего месяца
- 2) к пятому месяцу
- 3) к девятому месяцу

3. ОСНОВНОЙ ГОРМОН, ПРОДУЦИРУЕМЫЙ ТИРЕОЦИТАМИ

- 1) тироксин
- 2) трийодтиронин
- 3) тиреоглобулин

4. ТРИЙОДТИРОНИН ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ТИРОКСИНА

- 1) высокой биологической активностью
- 2) меньшей биологической активностью
- 3) отсутствием биологической активности

Выберите несколько правильных ответов

5. ПОКАЗАНИЯМИ К ПРОВЕДЕНИЮ РАДИОИЗОТОПНОГО СКАНИРОВАНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) подозрение на функциональную активность узла (узлов) щитовидной железы
- 2) атипичная локализация тиреоидной ткани или аномалия развития
- 3) выявление тиреоидной ткани после операции по поводу рака щитовидной железы
- 4) выявление метастазов рака щитовидной железы

- 5) уточнение диагноза диффузного токсического зоба в сложных случаях
- 6) наличие диффузного увеличения щитовидной железы

6. ПОКАЗАНИЯМИ К ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) наличие узлового образования в щитовидной железе
- 2) наличие нескольких узловых образований в щитовидной железе
- 3) диффузный токсический зоб
- 4) аутоиммунный тиреоидит

7. КЛИНИЧЕСКИЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) повышенным уровнем ТТГ
- 2) повышенным уровнем Т4
- 3) повышенным уровнем Т3
- 4) сниженным уровнем ТТГ

Выберите один правильный ответ

8. НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ПРИЧИНА СИНДРОМА ТИРЕОТОКСИКОЗА

- 1) диффузный токсический зоб
- 2) аутоиммунный тиреоидит
- 3) узловой зоб
- 4) рак щитовидной железы

Выберите несколько правильных ответов

9. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) ускоренным высокоамплитудным пульсом
- 2) усиленной пульсацией периферических артерий
- 3) усиленным верхушечным толчком сердца
- 4) повышением систолического и снижением диастолического артериального давления
- 5) повышением диастолического артериального давления

10. ДАННЫЕ ЭХОКГ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ

- 1) низкой фракцией выброса
- 2) высокой фракцией выброса
- 3) увеличением экскурсии задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки
- 4) дилатацией камер сердца

11. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ ЯВЛЯЕТСЯ СЛЕДСТВИЕМ

- 1) тирогенной симпатикотонии
- 2) дистрофии миокарда предсердий и их дилатации
- 3) гипокалиемии
- 4) атеросклеротических изменений в миокарде

12. КЛИНИКА ТИРЕОТОКСИКОЗА У ПОЖИЛЫХ ОТЛИЧАЕТСЯ

- 1) выраженным увеличением объема щитовидной железы
- 2) развитием тиреотоксикоза в отсутствии увеличения объема щитовидной железы
- 3) отсутствием офтальмопатии

13. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ У ПОЖИЛЫХ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ

- 1) частым развитием фибрилляции предсердий
- 2) развитием сердечной недостаточности
- 3) развитием инфаркта миокарда

14. ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ У ПОЖИЛЫХ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ

- 1) повышенным аппетитом
- 2) сниженным аппетитом
- 3) выраженной потерей массы тела

15. ОСНОВАНИЕМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТИРЕОТОКСИЧЕСКОГО КРИЗА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) характерная клиника
- 2) наличие диффузного токсического зоба с тяжелым некомпенсированным тиреотоксикозом
- 3) предшествующее нарастание симптомов тиреотоксикоза под действием провоцирующих факторов
- 4) сочетанное поражение нервной, сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта
- 5) наличие аутоиммунного тиреоидита или узлового зоба

Выберите один правильный ответ

16. ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ДЛЯ АНТИТРЕОИДНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) тиамазол
- 2) пропилтиоурацил
- 3) препарат йода

17. ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИТРЕОИДНОЙ ТЕРАПИИ У КОРМЯЩЕЙ ЖЕНЩИНЫ

- 1) тиамазол
- 2) пропилтиоурацил
- 3) препарат йода

Выберите несколько правильных ответов

18. ДИАГНОЗ ДИФфуЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА ВЫСТАВЛЯЕТСЯ НА ОСНОВАНИИ

- 1) клиники тиреотоксикоза, подтвержденного лабораторно
- 2) структурно-функциональных нарушений в щитовидной железе диффузного характера по данным визуализирующих методов (УЗИ, сцинтиграфия)
- 3) аутоиммунных маркеров заболевания (антитела к тиреоидной ткани, офтальмопатия, ассоциированная аутоиммунная патология)
- 4) данных гормонального исследования в отсутствии клиники

19. ОСОБЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ГОРМОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПОЖИЛЫХ

- 1) умеренное снижение ТТГ
- 2) высоконормальный уровень Т4 и Т3
- 3) повышение ТТГ

Выберите один правильный ответ

20. РЕЗУЛЬТАТЫ СЦИНТИГРАФИИ ПРИ ДТЗ

- 1) диффузное повышение захвата тиреоидной тканью радиоизотопа
- 2) очаговое повышение захвата тиреоидной тканью радиоизотопа
- 3) снижение захвата радиоизотопа тиреоидной тканью

Выберите несколько правильных ответов

21. СИНДРОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА КРОМЕ ДТЗ МОЖЕТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕН

- 1) недифференцированным раком щитовидной железы
- 2) функциональной автономией щитовидной железы
- 3) аутоиммунным тиреоидитом
- 4) препаратами йода и тиреоидных гормонов

22. В ОТЛИЧИЕ ОТ ДТЗ ТИРЕОТОКСИКОЗ ДРУГОГО ГЕНЕЗА ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) отсутствием выраженной клиники
- 2) наличием антител к рецептору ТТГ
- 3) отсутствием антител к рецептору ТТГ
- 4) отсутствием диффузного увеличения захвата радиоизотопа по данным сцинтиграфии

Выберите один правильный ответ

23. СИНДРОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ РАЗВИВАЕТСЯ ВСЛЕДСТВИЕ

- 1) повышенной продукции тиреоидных гормонов тиреоцитами
- 2) аутоиммунной деструкции тиреоидной ткани
- 3) стимулирующего влияния ТТГ на тиреоциты

Выберите несколько правильных ответов

24. ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) яркой клиникой тиреотоксикоза
- 2) выраженными признаками воспаления (болевого синдром, гипертермия, повышение СОЭ)
- 3) отсутствием яркой клиники тиреотоксикоза
- 4) отсутствием повышенного захвата радиоизотопа по данным сцинтиграфии

Выберите один правильный ответ

25. В ОСНОВЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ТИРЕОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

- 1) подавление образования тиреоидных гормонов в тиреоцитах
- 2) влияние на продукцию ТТГ
- 3) нарушение взаимодействия тиреоидных гормонов с клеточными рецепторами

26. СРОКИ ДОСТИЖЕНИЯ ЭУТИРЕОЗА НА ФОНЕ ТИРЕОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СОСТАВЛЯЮТ

- 1) одна–две недели
- 2) один–два месяца
- 3) полгода

27. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ТИРЕОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СОСТАВЛЯЕТ

- 1) один–два месяца
- 2) три–шесть месяцев
- 3) полтора года

28. ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СИМПТОМОВ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ

- 1) пропранолол
- 2) бисопролол
- 3) антагонисты кальция
- 4) сердечный гликозид

Выберите несколько правильных ответов

29. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- 1) тяжелый тиреотоксикоз: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, надпочечниковая недостаточность, значительная потеря массы тела
- 2) ассоциированная аутоиммунная патология: эндокринная офтальмопатия тяжелой степени, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения и др.
- 3) лейкопения на фоне тиреостатической терапии
- 4) легкая форма тиреотоксикоза

30. ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДТЗ

- 1) повышенный уровень антител к тиреопероксидазе
- 2) отсутствие стойкого эффекта от медикаментозной терапии в течение года
- 3) рецидив ДТЗ после консервативной терапии
- 4) большой объем зоба (более 40 см³)
- 5) непереносимость тиреостатиков
- 6) загрудинный зоб
- 7) некоррегируемая лейкопения.

Ситуационная задача 1.

Больной 52 лет. Госпитализирован в отделение реанимации в тяжелом состоянии: положение вынужденное – ортопноэ, выраженный цианоз, одышка (частота дыхания – 30 в 1 минуту), кашель, усиливающиеся при попытке принять горизонтальное положение, массивные отеки ног. Анамнез болезни: 9 месяцев назад обратился к врачу с жалобами на сердцебиение, одышку, слабость, потливость, снижение веса. Диагностирован диффузный токсический зоб. Перенесенные заболевания – респираторные вирусные инфекции, алкоголем не злоупотребляет. Наследственность – у матери гипертоническая болезнь.

В течение месяца на фоне тиреостатической терапии самочувствие значительно улучшилось, рекомендовано оперативное лечение после снятия тиреотоксикоза, от которого больной отказался. Выписан в удовлетворительном состоянии, самостоятельно прекратил прием тиреостатиков. Самочувствие стало снова постепенно ухудшаться, обратился повторно к врачу, когда появились вышеперечисленные жалобы. При аускультации легких – распространенные

влажные хрипы по всем полям. Аритмия, число сердечных сокращений до 180 в 1 мин. Печень выступает на 3 см из-под реберной дуги.

Результаты исследования гормонов: Т4 – 25,1 пмоль/л (10,0–23,2), ТТГ – 0,03 мМЕ/л (0,23–3,4). Объем ЩЖ по УЗИ – 25 см³ (норма до 25). По ЭКГ – фибрилляция предсердий, частота сердечных сокращений – 150–200 в 1 минуту, диффузные нарушения реполяризации. ЭхоКГ – фракция выброса резко снижена – 35 % (норма 56–70), диффузный гипокинез миокарда, увеличение всех 4-х полостей сердца, митральная и трикуспидальная регургитация, легочная гипертензия. УЗИ органов брюшной полости – увеличение печени, жидкость в брюшной полости. Рентгенография органов грудной клетки – застойные легкие, жидкость в плевральной полости с обеих сторон, расширение границ сердца.

Вопросы:

1. Причина сердечной недостаточности.
2. Дифференциальный диагноз.
3. Формулировка диагноза
4. Лечебная тактика.

Ситуационная задача 2.

Больной 26 лет. Ухудшение самочувствия в течение 6 месяцев. Сначала появились слабость, быстрая утомляемость, сердцебиение, раздражительность, нарушение сна, ощущение «пульсации в животе». Через три месяца присоединились периодические приступы сильного сердцебиения, сопровождающиеся резкой слабостью и предобморочным состоянием. Во время таких приступов, если больной был за рулем, он вынужденно останавливал машину и включал аварийные сигналы, пока самочувствие не улучшится. Еще через три месяца появились отеки, одышка, больной обратился к врачу и по тяжести состояния госпитализирован в стационар.

Данные обследования: состояние тяжелое, анасарка – выраженные отеки ног, брюшной стенки, поясничной области, увеличение живота за счет асцита. Частота дыхания – 28 в 1 минуту, в легких дыхание ослаблено, в нижних отделах не прослушивается. Тоны сердца аритмичны, частота сердечных сокращений – около 110 в 1 минуту. Пальпация органов брюшной полости затруднена из-за асцита. Щитовидная железа увеличена, деформирует шею, при пальпации

мягкоэластичная, подвижная, безболезненная. Экзофтальм. Общий анализ крови: лейкоцитоз – $14,2 \times 10^9/\text{л}$ (4,0–9,0 – здесь и далее в скобках указан референтный интервал), тромбоцитопения – $66,0 \times 10^9/\text{л}$ (142–423), увеличение абсолютного и относительного числа лимфоцитов – $6,03 \times 10^9/\text{л}$ (1,2–3,0) и 42,4 % (19,0–37,0); биохимический анализ крови: увеличение билирубина – 71,0 мкмоль/л (2,2–19,0); анализ гормонов: Т4 – 33,1 пмоль/л (10,0–23,2), ТТГ – 0,04 мМЕ/л (0,23–3,4); антитела к ТПО – 682,7 Ед/мл (до 30). УЗИ щитовидной железы: объем – 55 см³ (до 25 см³), диффузное снижение эхогенности, усиленный кровоток.

ЭКГ: фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма, частота сердечных сокращений – 88–106 ударов в 1 минуту. ЭхоКГ: дилатация всех полостей сердца, больше правых, регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах 3+, жидкость в перикарде около 100 мл, диффузный гипокинез миокарда, снижение фракция выброса до 46 % (56–70). УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени, гепатомегалия, асцит. Рентгенография легких: усиление легочного рисунка, корни неструктурные, сердце расширено в поперечнике, гомогенное затемнение справа до уровня V ребра, правосторонний гидроторакс.

Вопросы:

1. Формулировка диагноза.
2. Патогенез анасарки при диффузном токсическом зобе.
3. Тактика лечения.

Ситуационная задача 3.

Больная 75 лет. Поступила в эндокринологическое отделение в июне 2010 г. с жалобами на одышку при незначительной нагрузке, слабость, перебои в сердце, отеки ног, похудание на 10 кг, потливость, осиплость голоса. Больной себя считает с осени 2009 г., когда установлен диагноз: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз (2003), фибрилляция предсердий, хроническая тахисистолическая форма, хроническая сердечная недостаточность II А стадии, функциональный класс III. Получала лечение: сердечные гликозиды, β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, мочегонные, дезагреганты. Однако самочувствие продолжало ухудшаться – прогрессировала слабость, одышка, похудание, у больной пропал голос, в связи с чем в феврале

2010 г. консультирована онкологом, не выявившим патологии. Проведено УЗИ щитовидной железы, обнаружившее узловое образование в правой доле, проконсультирована эндокринологом, направлена на обследование и лечение в условиях стационара.

При поступлении больная пониженного питания (рост 146 см, вес 40 кг, ИМТ–18). Тахикардия – 92 удара в 1 минуту. Пастозность голеней. Пальпаторно щитовидная железа умеренной плотности, не увеличена, подвижна, безболезненна.

Из анамнеза выясняется, что в 40 лет назад, в 1970 г., у больной проведена операция по поводу заболевания щитовидной железы, из-за которого ее беспокоили сердцебиение, слабость, одышка, исчезнувшие после оперативного лечения, что указывает на проведение тиреоидэктомии по поводу ДТЗ.

По лабораторно-инструментальным данным обнаружены следующие изменения. В общем анализе крови – увеличение СОЭ до 30 мм в час (3–15 – здесь и далее в скобках указан референтный интервал). Гормональное исследование: ТТГ – 0,1 мМЕ/л (0,23–3,40), свободный Т4 – 22,2 пмоль/л (10,0–23,2). Антитела к ТПО – 336,9 Ед/мл (до 30). ЭКГ – фибрилляция предсердий, тахикардия до 90 в 1 минуту, нарушение внутрижелудочковой проводимости. ЭхоКГ – снижение фракции выброса до 46 % (50–70), диффузный гипокинез левого желудочка, легочная гипертензия, дилатация левого и правого предсердий. УЗИ щитовидной железы – тиреоидный объем не увеличен – 10,6 см³ (до 18), в правой доле – изоэхогенный узел 13×12 мм, имеется умеренное усиление васкуляризации железы. Сцинтиграфия выявила диффузное повышенное накопление препарата. Заключение оториноларинголога: гипотонусная дисфония.

Вопросы:

1. Обоснуйте диагноз.
2. Обоснуйте тактику лечения.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ И СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

1. 1;	11. 1, 2, 3;	21. 2, 3, 4;
2. 1;	12. 2, 3;	22. 1, 3, 4;
3. 1;	13. 1, 2;	23. 2;
4. 1;	14. 2, 3;	24. 2, 3, 4;
5. 1, 2, 3, 4, 5;	15. 1, 2, 3, 4;	25. 1;
6. 1, 2;	16. 2;	26. 2;
7. 2, 3, 4;	17. 2;	27. 3;
8. 1;	18. 1, 2, 3;	28. 1;
9. 1, 2, 3, 4;	19. 1, 2;	29. 1, 2, 3,
10. 2, 3, 4;	20. 1;	30. 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Ситуационная задача 1.

1. Сердечная недостаточность обусловлена тяжелой формой тиреотоксикоза с развитием тиреотоксического сердца из-за преждевременного прекращения тиреостатической терапии.

2. Отсутствие анамнестических и клинических данных, подтверждающих ревматическое, ишемическое, алкогольное поражение сердца, отсутствие артериальной гипертензии и дилатационной кардиопатии в семейном анамнезе свидетельствуют о связи развившейся недостаточности кровообращения с диагностированным 6 месяцев назад диффузным токсическим зобом с формированием тиреотоксического сердца.

3. Диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз тяжелой степени. Осложнение: тиреотоксическое сердце, фибрилляция предсердий, хроническая форма, тахисистолический вариант. ХСН II Б. ФК III.

4. Необходима симптоматическая терапия для купирования явлений сердечной недостаточности. Тиреостатическая терапия, включая глюкокортикоиды. В дальнейшем после снятия тиреотоксикоза и при стойкой стабилизации состояния со стороны сердечно-сосудистой системы консультация сосудистого хирурга для решения вопроса о возможности оперативного лечения.

Ситуационная задача 2.

1. Диффузный токсический зоб II степени, тиреотоксикоз тяжелой степени. Осложнения: тиреотоксическое сердце, фибрилляция предсердий, хроническая форма, тахисистолический вариант, хроническая сердечная недостаточность III стадии, функциональный класс IV, аутоиммунная тромбоцитопения.

2. Развитие анасарки связано с тяжелой формой тиреотоксикоза. Умеренное снижение фракции выброса по данным ЭхоКГ свидетельствует о том, что пониженная сократительная способность сердца не является единственной причиной анасарки, ее развитие связано с повышенной сосудистой проницаемостью при диффузном токсическом зобе как системном аутоиммунном процессе.

3. Тиреостатическая терапия, включая преднизолон, симптоматическая терапия для купирования отечного синдрома. После снятия тиреотоксикоза и стабилизации состояния – консультация сосудистого хирурга для решения вопроса об оперативном лечении.

Ситуационная задача 3.

1. Учитывая жалобы на одышку, слабость, потливость, выраженное похудание, относительно непродолжительный анамнез (ухудшение самочувствия в течение 8 месяцев), проведенную тиреоидэктомию по поводу ДТЗ в анамнезе, снижение ТТГ до 0,1 мМЕ/л, высокий титр антител к ТПО, повышение васкуляризации щитовидной железы по данным УЗИ, высокое диффузное накопление радиофармпрепарата по результатам сканирования, диффузный гипокинез левого желудочка и дилатацию обоих предсердий по данным ЭхоКГ, свидетельствующих о миокардиодистрофии, диагноз: диффузный токсический зоб, рецидив, тиреотоксикоз тяжелой степени, узел правой доли.

2. После снятия тиреотоксикоза целесообразно проведение оперативного лечения, учитывая тяжелую форму заболевания с сердечно-сосудистой декомпенсацией.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Абрамова Н.А. Болезнь Грейвса-Базедова// В кн. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. С.523–534.
2. Петунина Н.А. Диффузный токсический зоб (Болезнь Грейвса-Базедова). В кн. Избранные лекции по эндокринологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. С. 255–282.
3. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Огнева Н.А., Мазурина Н.В. Нарушение функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система// Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2010. Т. 6, № 1. С. 12–19.
4. Фархутдинова Л.М. Диффузный токсический зоб. Уфа: Гилем, 2012. 140 с.
5. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Баранов В.Л., Потин В.В. Эндокринология в таблицах и схемах. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 656 с.
6. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Труфанов Г.Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб. : Элби-СПб, 2010. 296 с.
7. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с.

Дополнительная:

1. Вольпе Р. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы. В кн. Болезни щитовидной железы. Под ред. Л.И. Бравермана. М.: Медицина; 2000; с. 140–172 с.
2. Гринстейн Бен, Вуд Диана. Наглядная эндокринология. Пер. с англ. под ред. Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР– Медиа, 2008. 120 с.
3. Доказательная эндокринология / Пер с англ. 2-е изд. М.: ГОЭТАР–Медиа, 2008. 640 с.
4. Карась А.С., Обрезан А.Г. Щитовидная железа и сердце// Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2009. Т. 5, № 3. С. 37–42.
5. Кеннеди Л., Басу А. Диагностика и лечение в эндокринологии. Проблемный подход. Пер. с англ. под ред. В.В. Фадеева. М. : ГЭОТАР–Медиа, 2010. 204 с.

6. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. Пер. с англ. СПб. – М.: «Невский диалект» - «Издательство БИНОМ», 2007. 336 с.
7. Куликова В.В.. Дисфункции щитовидной железы у пожилых: Руководство для врачей. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2007. 108 с.
8. Практическая эндокринология / под ред. Г.А. Мельниченко. М.: Практическая медицина. 2009. 352 с.
8. Пфанненштиль П., Хотце Л.-А., Шварц В. Щитовидная железа/ пер. с нем. Л.А. Филимоновой. М.: АСТ: Астрель, 2009. 255 с.
9. Руководство по детской эндокринологии/ под ред. Чарльза Г.Д. Брука, Розалинд С. Браун : пер. с англ. под. ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. 352 с.
10. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И., Ремизов О.В. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия. М.: МАИ-ПРИНТ. 2012. 145 с.
11. Шестакова Г.В., Ефимов А.С., Стронгин Л.Г., Карпенко С.Н., Шкарин В.В. Предикторы исходов радиойодтерапии болезни Грейвса// Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2010. Т. 6, № 3. С. 48–53.
12. Эндокринология. Под ред. Николаса А. Буна, Ники Р. Колледжа, Брайена Р. Уолкера, Джона А.А. Хантера. Пер. с англ. под. ред. Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеева. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. 176 с.

Фархутдинова Лейла Муратовна

Диффузный токсический зоб в терапевтической практике

Учебное пособие

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Подписано к печати 19.11.2015 г.

Отпечатано на цифровом оборудовании
с готового оригинал-макета, представленного автором.

Формат 60x84 1/16. Усл.-печ. л. 5,35.

Тираж 25 экз. Заказ № 52

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3,

Тел.: (347) 272-86-31

ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России