



## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ТИРЕОТОКСИКОЗА. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

*А.Б. Ахмедова*

*ассистент кафедры Анатомии и Клинической Анатомии Бухарского  
Государственного Медицинского Института*

*email: [aziza\\_axmedova@bsmi.uz](mailto:aziza_axmedova@bsmi.uz)*

**Аннотация:** Щитовидная железа - небольшой эндокринный орган, расположенный на шее, тесно прилегающий к трахее и окруженный крупными сосудами. Она имеет активное кровоснабжение, в несколько раз более активное, чем у сердечной мышцы. Этот орган производит гормоны, ответственные за метаболизм и другие биологические процессы и регулирует жизнедеятельность всего организма.

**Ключевые слова:** гипопиз, тиреотоксикоз, гипертиреоз, болезнь Грейвса, тионамиды.

Тиреотоксикоз — синдром, вызванный стойким и длительным избытком в организме тиреоидных гормонов, развивающийся при различных заболеваниях и патологических состояниях организма.

Тиреотоксикоз наблюдается при ряде заболеваний щитовидной железы — диффузном токсическом зобе (ДТЗ), токсической аденоме, многоузловом токсическом зобе, подостром тиреоидите (первые 1—2 нед), аутоиммунном тиреоидите ("хаситоксикоз"), послеродовом (немом, безболевым) тиреоидите, фолликулярном раке. Среди других причин тиреотоксикоза, не связанных с поражением щитовидной железы, наиболее часто называют следующие: struma ovarii (эктопированная ткань щитовидной железы), аденому гипопиза, хорионэпителиому, метастазы фолликулярного рака, искусственный тиреотоксикоз и др.



Наиболее часто используется следующая классификация синдрома тиреотоксикоза:

1. Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов щитовидной железы:
  - болезнь Грейвса;
  - многоузловой токсический зоб;
  - токсическая аденома;
  - йодиндуцированный тиреотоксикоз;
  - ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза;
  - синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам);
  - гестационный тиреотоксикоз;
  - неаутоиммунный аутосомно-доминантный гипертиреоз;
  - трофобластический тиреотоксикоз.
2. Тиреотоксикоз, обусловленный продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ:
  - struma ovarii (опухоль яичника, продуцирующая гормоны ЩЖ);
  - метастазы высокодифференцированного рака ЩЖ.
3. Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ:
  - медикаментозный (амиодарон, йод-содержащие контрастные вещества,  $\alpha$ -интерфероны);
  - ятрогенный тиреотоксикоз;
  - стадия подострого тиреоидита де Кервена;
  - инфаркт аденомы ЩЖ;
  - радиационный тиреоидит;
  - стадия развития АИТ;
  - повышение чувствительности тканей к тиреоидным гормонам.



Выделяют тиреотоксикоз манифестный и субклинический. Субклинический тиреотоксикоз определяется при снижении уровня ТТГ и нормальном уровне тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), у этих пациентов симптомы тиреотоксикоза могут отсутствовать или быть неярко выраженными. Стойкий характер изменений должен быть подтвержден повторным измерением через 3–6 мес. Наиболее частой причиной субклинического тиреотоксикоза является многоузловой токсический зоб. Субклини-

ческий тиреотоксикоз связан с риском фибрилляций предсердий у пожилых лиц и переломов среди постменопаузальных женщин. В 2010 г. были опубликованы Клинические рекомендации Ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидологической ассоциации, согласно которым необходимо лечение субклинического тиреотоксикоза при стойком снижении ТТГ менее 0,1 мЕд/л у пациентов старше 65 лет, женщин в постменопаузе, не получающих ЗГТ или бисфосфонаты, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, сердечными заболеваниями или остеопорозом и пациентов с симптомами тиреотоксикоза. При ТТГ стабильно ниже нижней границы нормы, но

$\geq 0,1$  мЕд/л обсуждается лечение для лиц старше 65 лет и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или симптомами тиреотоксикоза. Лечение проводится такое же, как и при манифестном тиреотоксикозе.

Патогенез клинических симптомов обусловлен главным образом влиянием избытка тиреоидных гормонов на различные органы и системы организма. Сложность и многочисленность факторов, участвующих в развитии патологических изменений щитовидной железы, обуславливают и разнообразие клинических проявлений тиреотоксикоза. Следует помнить, что субъективно общее состояние пациента с синдромом тиреотоксикоза не соответствует объективным нарушениям функций органов и систем, которые гораздо серьезнее, чем может показаться при первичном осмотре.

Патогенез клинических симптомов обусловлен главным образом влиянием избытка тиреоидных гормонов на различные органы и системы организма. Сложность и многочисленность факторов, участвующих в развитии патологических изменений щитовидной железы, обуславливают и разнообразие клинических проявлений тиреотоксикоза. Следует помнить, что субъективно общее состояние пациента с синдромом тиреотоксикоза не соответствует объективным нарушениям функций органов и систем, которые гораздо серьезнее, чем может показаться при первичном осмотре.

Патогенез клинических симптомов обусловлен главным образом влиянием избытка тиреоидных гормонов на различные органы и системы организма. Сложность и многочисленность факторов, участвующих в развитии патологических изменений щитовидной железы, обуславливают и разнообразие клинических проявлений тиреотоксикоза. Следует помнить, что субъективно общее состояние пациента с синдромом тиреотоксикоза не соответствует объективным нарушениям функций органов и систем, которые гораздо серьезнее, чем может показаться при первичном осмотре.



При анализе жалоб и результатов объективного исследования удается выделить ряд клинических синдромов. Наиболее характерна триада симптомов: зоб, экзофтальм, тахикардия. Множество симптомов и систем можно сгруппировать в определенные синдромы.

Синдром поражения сердечно-сосудистой системы характеризуется тахикардией, постоянной синусовой или постоянной мерцательной тахиаритмией, пароксизмальной мерцательной тахиаритмией на фоне синусовой тахикардии или нормального синусового ритма, сопровождающимися экстрасистолией; высоким пульсовым давлением; развитием дисгормональной миокардиодистрофии ("тиреотоксическое сердце"), недостаточностью кровообращения.

При синдроме поражения центральной и периферической нервной системы отмечается хаотичная, непродуктивная деятельность, повышенная возбудимость, снижение концентрации внимания, плаксивость, быстрая утомляемость, расстройство сна, тремор всего тела (симптом "телеграфного столба") и особенно пальцев рук (симптом Мари), повышенная потливость, покраснение лица, стойкий красный дермографизм, повышение сухожильных рефлексов.

Глазные симптомы. Причиной развития глазных симптомов считают усиление тонуса мышечных волокон глазного яблока и верхнего века вследствие нарушения вегетативной иннервации под влиянием избытка  $T_3$  и  $T_4$  в крови. При осмотре выделяют характерные симптомы:

симптом Штельвага — редкое мигание век;

симптом Грефе — отставание верхнего века от радужной оболочки при фиксации взгляда на медленно перемещаемом вниз предмете, при этом между верхним веком и радужной оболочкой остается белая полоска склеры;

симптом Кохера — аналогичен симптому Грефе, но при фиксации взгляда на медленно перемещаемом вверх предмете, в связи с чем между нижним веком и радужной оболочкой остается белая полоска склеры;

симптом Дальримпля (экзофтальм) — расширение глазной щели с появлением белой полоски склеры между радужной оболочкой и верхним веком;



симптом Мебиуса — потеря способности фиксировать взгляд на близком расстоянии: вследствие слабости приводящих глазных мышц фиксированные на близко расположенном предмете глазные яблоки расходятся и занимают исходное положение;

симптом Жоффруа — отсутствие наморщивания лба при взгляде вверх;

симптом Боткина — мимолетное широкое раскрытие глазных щелей при фиксации взгляда;

симптом Розенбаха — мелкий тремор закрытых век;

симптом Репнева—Мелехова — гневный взгляд.

Перечисленные глазные симптомы необходимо дифференцировать от *аутоиммунной офтальмопатии*.

Синдром катаболических нарушений проявляется похуданием на фоне повышенного аппетита, субфебрилитетом, миопатией, иногда остеопорозом.

Синдром поражения органов пищеварения. Приступы болей в животе, рвота, неустойчивый стул со склонностью к поносам, иногда пожелтение кожи, что связано с нарушением функции печени (вплоть до развития тиреотоксического гепатита) и др.

Синдром эктодермальных нарушений — характерное расслаивание и повышенная ломкость ногтей, ломкость, выпадение волос и др.

Синдром поражения других желез внутренней секреции также нередко наблюдается при токсическом зобе. Для него характерны нарушения функции надпочечников, которые приводят к снижению сосудистого тонуса, появлению пигментации вокруг глаз (симптом Еллинека); дисфункция яичников с нарушением менструального цикла вплоть до аменореи, развитием фиброзно-кистозной мастопатии, иногда с галактореей; у мужчин может развиваться гинекомастия.

Могут наблюдаться нарушение толерантности к глюкозе, повышенный распад антидиуретического гормона (обуславливает чрезмерную жажду и увеличение диуреза).



Поражение надпочечников или развитие сахарного диабета при ДТЗ обусловлены не только тиреотоксикозом, но могут развиваться и в результате сочетания ДТЗ с другими аутоиммунными заболеваниями.

При УЗИ отмечается диффузное увеличение щитовидной железы, паренхима умеренно гипэхогенная, однородной структуры, контуры четкие. Характерно значительно повышенное кровоснабжение ткани железы.

Сканирование щитовидной железы позволяет выявить диффузное повышенное накопление РФП всей тканью железы.

В крови выявляют высокий уровень  $T_3$  и  $T_4$ , при этом уровень ТТГ (определяемый высокочувствительными методами) снижен или не определяется. У большинства больных выявляют тиреоидстимулирующие аутоантитела (антитела к ТТГ-рецептору).

Минимальный диагностический алгоритм обследования при ДТЗ включает анализ жалоб и клинических симптомов, УЗИ в сочетании с тонкоигольной биопсией, гормональное исследование крови, определение уровня антител к ТТГ-рецептору.

Заболевания, сопровождающие диффузный токсический зоб. Глазные симптомы при ДТЗ следует дифференцировать от аутоиммунной офтальмопатии (АОП). АОП — поражение периорбитальных тканей аутоиммунного генеза, клинически проявляющееся нарушениями глазодвигательных мышц, трофическими расстройствами и нередко экзофтальмом. В настоящее время расценивается как самостоятельное аутоиммунное заболевание. АОП встречается примерно у 40—50% и более больных ДТЗ, чаще у мужчин.

При ДТЗ применяют консервативное лечение: 1) лекарственную терапию (анти tireоидные средства, бета-адреноблокаторы, транквилизаторы и седативные средства, препараты йода и др.); 2) радиоактивный йод ( $I^{131}$ ) и 3) хирургическое лечение — субтотальная резекция щитовидной железы.

Консервативное лечение является предпочтительным методом терапии диффузного токсического зоба в Европе (в том числе и в нашей стране).



Патогенетическое лечение направлено на угнетение внутритиреоидного гормоногенеза, блокаду синтеза тиреоидстимулирующих аутоанти-тел, периферической конверсии  $T_4$  в  $T_3$ . С этой целью широко применяют тиреостатические препараты мерказолил (метимазол, тиамазол), пропилтиоурацил (пропицил). В зависимости от тяжести тиреотоксикоза назначают мерказолил по 10—60 мг/сут, пропицил 100—400 мг/сут и более. При применении моносхемы указанными препаратами тактика лечения проводится по принципу "блокируй и замещай", т. е. осуществляется блокада гормоногенеза мерказолилом до достижения эутиреоидного состояния, после чего доза постепенно снижается до поддерживающей — 5—10 мг/сут (блокада синтеза тиреоидстимулирующих антител) и дополнительно вводится заместительная терапия L-тироксином (25—50 мкг/сут). Курс лечения проводится в течение 1 — 1,5 лет (у детей — 2 года), под контролем уровня ТТГ, гормонов щитовидной железы, тиреоидстимулирующих антител каждые 3—4 мес.

Лечение антитиреоидными средствами целесообразно сочетать с бета-адреноблокаторами (анаприлин, обзидан, атенолол), что позволяет быстрее достичь клинической ремиссии. Бета-адреноблокаторы показаны больным со стойкой тахикардией, экстрасистолией, мерцательной аритмией. Анаприлин назначают по 40—60 мг/сут, при необходимости доза может быть увеличена.

При тяжелой форме заболевания, сочетании с эндокринной офтальмопатией, надпочечниковой недостаточностью назначают глюкокортикостероиды (преднизолон по 5—30 мг/сут и др.).

Для стабилизации клеточных мембран, уменьшения стимулирующего действия ТТГ и тиреоидстимулирующих антител, а также снижения содержания  $T_3$  и  $T_4$  применяют лития карбонат по 0,9—1,5 г/сут.

Целесообразно назначение транквилизаторов и седативных средств. Хирургический метод лечения как радикальный вариант терапии показан, когда неэффективно или невозможно консервативное лечение больных с тяжелым течением болезни Грейвса, при сочетании с



узлами ЩЖ, при большом зобе или загрудинном его положении, токсической аденоме и многоузловом токсическом зобе, при рецидиве тиреотоксикоза на фоне (или после прекращения) медикаментозной терапии. Преимуществом данного метода лечения является быстрое достижение эутиреоидного состояния. К основным осложнениям оперативного лечения относят парез возвратного гортанного нерва и гипопаратиреоз. Частота развития осложнений зависит от квалификации хирурга и в специализированных стационарах встречаются менее чем у 1% пациентов. Другие осложнения: транзиторная гипокальциемия, послеоперационное кровотечение, инфицирование раны, образование келоидных рубцов. Послеоперационный гипотиреоз следует считать не осложнением, а скорее естественным исходом хирургического лечения.

Другим вариантом радикального лечения является радиойодтерапия. Показаниями к терапии радиоактивным йодом являются: неэффективность консервативной терапии болезни Грейвса, рецидив тиреотоксикоза после оперативного лечения, невозможность проведения длительной консервативной терапии из-за аллергии, лейкопении, наличия выраженных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с небольшими размерами ЩЖ, невозможность проведения хирургического лечения, токсическая аденома либо многоузловой токсический зоб. Практический опыт показывает необходимость достижения эутиреоза с помощью тиреостатических препаратов до лечения  $^{131}\text{I}$  с их отменой за неделю до процедуры. Многочисленные исследования

доказали, что лечение радиоактивным йодом не повышает риск возникновения лейкоза, рака ЩЖ и других органов. После лечения радиоактивным йодом возможно усугубление течения ЭОП, поэтому тяжелое течение офтальмопатии может быть противопоказанием к такому методу лечения. Другим частым побочным эффектом является транзиторный тиреотоксикоз в первые несколько недель после терапии радиоактивным йодом вследствие высвобождения тиреоидных гормонов из разрушенных фолликулов ЩЖ. Абсолютными противопоказаниями к лечению радиоактивным йодом



следует считать беременность и лактацию. Таким образом, выбор метода лечения зависит от этиологии заболевания, размеров и расположения ЩЖ, наличия осложнений тиреотоксикоза и сопутствующей патологии. Для заболеваний, связанных с

гиперпродукцией тиреоидных гормонов в ЩЖ, показана консервативная терапия тиреостатиками, радиоiodтерапия с <sup>131</sup>I или оперативное лечение. Заболевания, связанные с разрушением паренхимы ЩЖ и высвобождением ранее синтезированных гормонов или экстратиреоидной их продукцией, специализированной тиреостатической терапии, как правило, не требуют.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 74–106
2. Abraham-Nordling M., ТЪrring O., Lantz M. et al. Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003–2005. Eur J Endocrinol. 2008; 158: 823–827.
3. Braverman L.E., Utiger R.D. The thyroid: a Fundamental and clinical text. 9th ed Phyladelphia: Lippicott, Williams, Wilkins. 2005; 665–684.
4. Brownlie B.E.W., Wells J.E. The epidemiology of thyrotoxicosis in New Zealand: incidence and geographical distribution in North Canterbury, 1983–1985. Clin Endocrinol (Oxf). 1990; 33: 249.
5. Laurberg P., Pedersen K.M., Vestergaard H., Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. J Intern Med. 1991; 229: 415–420.
6. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S., Garber J.R. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of



- the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011 May-Jun; 17 (3): 456–520.
7. Mitsiades N., Poulaki V., Tseleni-Balafouta S. et al. Fas ligand expression in thyroid follicular cells from patients with thionamide-treated Graves' disease. *Thyroid.* 2000; 10: 527–532.
8. Zantut-Wittmann D.E., Tambascia M.A., da Silva Trevisan M.A. et al. Antithyroid drugs inhibit in vivo HLA-DR expression in thyroid follicular cells in Graves' disease. *Thyroid.* 2001; 11: 575–580.
9. Wang P.W., Luo S.F., Huang B.Y. et al. Depressed natural killer activity in Graves' disease and during antithyroid medication. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988; 28: 205–214.
10. Koenig R.J. Regulation of type I iodothyronine deiodinase in health and disease. *Thyroid.* 2005; 15: 835–840.
11. Fumarola A., Di Fiore A., Dainelli M., Grani G., Calvanese A. Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010 Nov; 118 (10): 678–84.
12. Abraham P., Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag.* 2010 Feb; 2: 6: 29–40.
13. Abraham P., Avenell A., Watson W.A., Park C.M., Bevan J.S. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153: 489–498.
14. El Fassi D., Nielsen C.H., Bonnema S.J., Hasselbalch H.C., Hegedus L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: A controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1769–1772.
15. Franklyn J.A., Maisonneuve P., Sheppard M., Betteridge J., Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet.* 1999; 353: 2111–2115.
16. Ron E., Doody M.M., Becker D.V. et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *Cooperative Thyrotoxicosis Thera-*



py Follow-up Study Group. JAMA. 1998; 280: 347–355.

17. Tamagna E., Levine G.A., Hershman J.M. Thyroid hormone concentrations after radioiodine therapy for hyperthyroidism. J Nucl Med. 1979; 20: 387.