Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

Учебное пособие для клинических ординаторов и врачей

Санкт-Петербург
РИЦ ПСПбГМУ
2022

УДК 616.441-07-08 (075.5)
ББК 54.15я7
З-12

Авторский коллектив:

А.Р. Волкова – д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Е.Н. Остроухова – к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

С.В. Дора – к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

О.Д. Дыгун – к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Г.В. Семикова – к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

В.С. Мозгунова – ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Рецензент:

Н.Л. Шапорова – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Утверждено на заседании ЦМК факультета послевузовского образования ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.
Протокол № 4 от 24 мая 2022 года.

З-12 **Заболевания щитовидной железы. Алгоритмы диагностики и лечебной тактики** : учебное пособие / А.Р. Волкова [и др.]. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2022. – 40 с.

ISBN 978-5-88999-853-2

Учебное пособие посвящено актуальной проблеме современной эндокринологии – заболеваниям щитовидной железы. В нем представлены последние рекомендации по диагностике и лечению гипотиреоза, подробный обзор отечественных и зарубежных клинических рекомендаций, данные эпидемиологических наблюдений. Диагностика и лечебная тактика в отношении тиреотоксического синдрома изложена на основании федеральных клинических рекомендаций. В пособии кратко представлены последние рекомендации по лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы и узловым образованиям щитовидной железы.

Пособие предназначено для клинических ординаторов и врачей.

ISBN 978-5-88999-853-2 © РИЦ ПСПбГМУ, 2022

Оглавление

Список сокращений 4
Распространенность дисфункции щитовидной железы в популяции 5
Анатомия и физиология щитовидной железы 7
Физиологические эффекты тиреоидных гормонов на ткани и органы ... 10
Лабораторная диагностика дисфункции щитовидной железы..... 13
Тиреотоксический синдром. Болезнь Грейвса..... 14
Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы..... 21
Гипотиреоз 26
Узловые образования щитовидной железы 31
Контрольные вопросы 35
Литература 39

Список сокращений

АДГ – антидиуретический гормон
А-ИГ – амиодарон-индуцированный гипотиреоз
А-ИТ – амиодарон-индуцированный тиреотоксиоз
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе
АТФ – аденозинтрифосфат
ГКС – глюкокортикостероиды
ДТЗ – диффузный токсический зоб
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
МТГФР – 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза
ОХС – общий холестерин
ПЛ – печеночная липаза
ПТУ – пропилтиоурацил
РЙТ – радиойодтерапия
РФП – радиофармпрепарат
ССРБ – стеролсвязывающий регуляторный белок-2
T_3 – трийодтиронин
T_4 – тироксин
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
ТПО – тиреоидная пероксидаза
ТРГ – тиреотропин-рилизинг-гормон
ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦДК – цветное допплеровское картирование
ЩЖ – щитовидная железа
ЭОП – эндокринная офтальмопатия
NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey
NO – оксид азота

Распространенность дисфункции щитовидной железы в популяции

Нарушения функции щитовидной железы распространены достаточно широко. Однако выявляемость дисфункции щитовидной железы значительно меньше, чем распространенность этих состояний. В последнее время отмечается неуклонный рост числа новых случаев диффузного токсического зоба (ДТЗ). В 2001 году распространённость тиреотоксикоза в России составила 18,4 случаев на 100 000 населения [5].

На изменение характера течения ДТЗ, по мнению ученых, влияют как внешние факторы (стресс, курение, потребление йода в регионе), так и внутренние (генетические) факторы [10]. Влияние эмоционального стресса на течение ДТЗ изучали R. Vita (2009). X. Vos и соавт. (2008). Как известно, стресс сопровождается усиленной секрецией глюкокортикоидных гормонов, которые подавляют активность супрессорных Т-лимфоцитов. В результате аутореактивные лимфоциты «ускользают» от супрессорного влияния и могут в полной мере проявлять свои свойства. B. Quadbeck (2006), B. Jurecka Lubieniecka (2007) в своих работах отметили влияние такого экзогенного фактора, как курение. По их мнению, курение может потенцировать реализацию генетической предрасположенности к ДТЗ. Курение повышает риск развития ДТЗ в 1,9 раза, а при уже имеющейся болезни риск развития эндокринной офтальмопатии выше в 7,7 раза [10].

Важное место в изменении характера течения ДТЗ занимает йодная обеспеченность населения [10]. Как известно, йод относится к жизненно важным микроэлементам и необходим для синтеза гормонов щитовидной железы. Недостаточное поступление йода в организм отрицательно сказывается как на функционировании щитовидной железы (ЩЖ), так и на организме человека в целом. При йододефиците развиваются так называемые йододефицитные заболевания – диффузный эутиреоидный (нетоксический) зоб, узловой эутиреоидный (коллоидный) зоб, автономия щитовидной железы и тиреотоксическая аденома, а также йододефицитный гипотиреоз (при резко выраженном дефиците йода). В связи с этим с 70-х годов во многих зарубежных странах и с 1999 года в России начали проводить широкомасштабные мероприятия по устранению йододефицита. Однако увеличение потребления йода может ускорить манифестацию ДТЗ у предрасположенных лиц и влиять на характер его течения. Австралийскими учеными показано, что на фоне проведения мероприятий по профилактике недостаточности йода, распространенность диффузного токсического зоба увеличилась с 5,0% до 25,8%. В странах с пограничным уров-

нем потребления йода (Дания) распространенность ДТЗ составляет 14,8:100000; в странах с достаточным обеспечением (страны западной Европы) – 20-25:100000; а в странах с высоким уровнем потребления йода (США) – 400:100000 [10].

Распространенность явного гипотиреоза в йодобеспеченной популяции составляет 2% населения, в то же время выявление скрытых нарушений функциональной активности щитовидной железы составляет примерно 10% среди лиц старше 60 лет [10]. Такие различия между распространенностью и выявляемостью делают необходимым обсуждение целесообразности более широкомасштабных исследований на предмет скрининга функциональной активности щитовидной железы в популяции. Понятие скрининга впервые было определено в 1951 году как «выявление нераспознанных заболеваний и дефектов путем использования тестов, обследования или других процедур, которые позволяют достаточно быстро отделить здоровых лиц от тех, которые, вероятно, имеют заболевание» [10]. Что касается гипотиреоза, то хорошо известно, что симптомы гипотиреоза, особенно у пожилых пациентов, неспецифичны. В соответствии с существующими рекомендациями шкала клинической симптоматики гипотиреоза не должна учитываться при обследовании больных. Таким образом, в клинической практике необходимо более широкое определение функционального состояния щитовидной железы.

Наиболее крупное исследование по изучению распространенности дисфункции щитовидной железы в общей популяции было проведено в Великобритании (Whickham survey) [10]. Впервые результаты проспективного Викгемского исследования с 20-летним периодом наблюдения были представлены в 1977 году. Наличие субклинического гипотиреоза было выявлено у 8% женщин в общей группе обследованных лиц и у 10% женщин старше 55 лет. У мужчин субклинический гипотиреоз был выявлен в 3% случаев. Частота развития явного гипотиреоза у женщин, которые имели повышенный уровень тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и высокую концентрацию антитиреоидных антител, составила 4,3% в год, что в 38 раз превышало этот показатель у женщин с нормальным уровнем ТТГ и отсутствием антител. Таким образом, у больных с пограничным уровнем ТТГ и высоким титром антител в последующем в половине случаев развился явный гипотиреоз.

В исследовании по изучению распространенности дисфункции щитовидной железы в популяции, предпринятом в Колорадо (США), было обследовано 25682 жителей [10]. Установлено, что 9% взрослого населения имеют субклинический гипотиреоз и 1% – манифестный гипотиреоз. Сре-

ди них уровень ТТГ в пределах 5,1-10 мМЕ/л имели 74% лиц, а ТТГ больше 10 мМЕ/л – 26% обследованных. Процент людей с повышенным уровнем ТТГ был большим среди женщин, чем среди мужчин, во всех возрастных группах и варьировал от 4% до 21% среди женщин и от 3% до 16% среди мужчин.

Известно, что субклинический гипотиреоз более распространен в относительно богатых йодом областях: 6,1-18,0% в сравнении с 0,9-3,8% в йододефицитных областях. В исследовании пожилой популяции в Дании у 3,8% субъектов в областях с низким потреблением йода определялся высокий сывороточный уровень ТТГ, тогда как в областях с высоким потреблением йода у 18% был выявлен субклинический гипотиреоз [10].

По мнению большинства тиреоидологов, на сегодняшний день вопрос скрининга гипотиреоза у взрослых вряд ли можно назвать в достаточной мере разработанным. Симптомы гипотиреоза, особенно у пожилых больных, неспецифичны, и отсутствие явной симптоматики не исключает наличие гипотиреоза у конкретного больного по лабораторным данным. Определение общего или свободного тироксина (T_4) для диагностики гипотиреоза не показано [10].

Скрининг гипотиреоза рекомендуется среди всех пациентов старше 60 лет, так как гипотиреоз у этих больных встречается в 4-5 раз чаще, чем у молодых пациентов. Активный поиск новых случаев рекомендуется пациентам с наличием высокого риска развития гипотиреоза [10].

Таким образом, согласно последним рекомендациям, скрининг уровня ТТГ может быть рекомендован всем взрослым и особенно пациентам с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, заболеваниями коронарных и периферических сосудов, перикардиальным или плевральным выпотом неясного генеза и разнообразными мышечно-скелетными синдромами [10].

Анатомия и физиология щитовидной железы

Щитовидная железа расположена на шее. Она состоит из двух долей и соединяющего их перешейка. Доли располагаются по бокам гортани, а перешеек – спереди и ниже перстневидного хряща. Щитовидная железа образуется из выпячивания нижней поверхности языка и по тиреоглоссальному тракту мигрирует на место своего расположения. Из остатка тиреоглоссального тракта нередко образуется добавочная доля щитовидной железы – пирамидальная доля. Она отходит от перешейка вверх, в виде пальца, но пальпировать ее удается лишь при увеличении железы.

Вес железы колеблется от 10 до 20 г. Объем железы у женщин не превышает 18 мл, у мужчин – 25 мл. Длина каждой доли колеблется от 2,5 до 4 см, ширина – 1,5-2 см, толщина – 1-1,5 см. Рядом со щитовидной железой находятся трахея, пищевод, возвратный нерв, общая сонная артерия, югулярная вена. На задней поверхности каждой доли располагается по паре паращитовидных желез. Щитовидная железа прикрыта грудино-ключично-сосцевидной мышцей, грудино-подъязычной мышцей и мышцами, соединяющими щитовидную железу с перстневидным хрящом (рис. 1). Железа обильно снабжается кровью из верхней и нижней тиреоидных артерий. Кровоток в железе составляет 5 мл/г/мин [3].

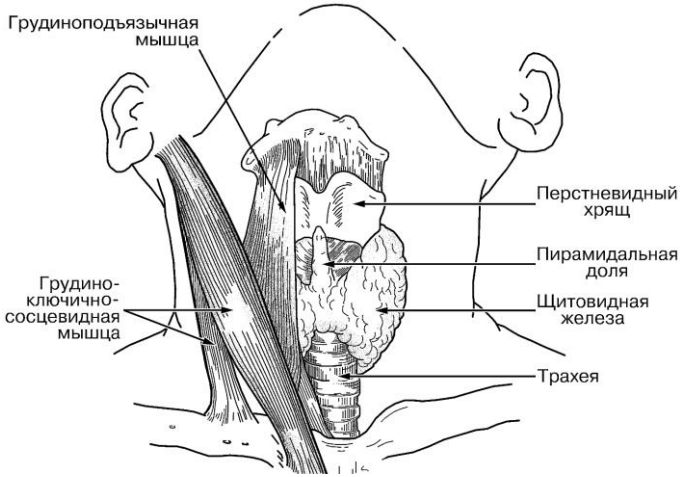

Рис. 1. Анатомия щитовидной железы [3]

Основным элементом синтеза гормонов щитовидной железы является йод. Йод поступает в организм с водой и пищей в виде солей (NaI и KI). На наружной поверхности тиреоцита расположен Na^+/I^--транспортер, который осуществляет активный транспорт йода в щитовидную железу. Высокие интратиреоидные концентрации йода блокируют активность Na^+/I^--транспортера. На следующем этапе происходит реакция органификации йода с помощью ключевого фермента гормоногенеза тиреоидной пероксидазы (ТПО). Окисленный йод обладает нулевой валентностью и способен йодировать аминокислотные остатки тирозина в молекуле тиреоглобулина, формируется монойодтиронин и дийодтиронин. В последующем происходит реакция конденсации, в результате которой образуется

трийодтиронин и тироксин. Все этапы синтеза гормонов щитовидной железы (кроме поступления йода в железу) контролируются тиреоидной пероксидазой. Процессы образования гормонов щитовидной железы представлены на рисунке 2.

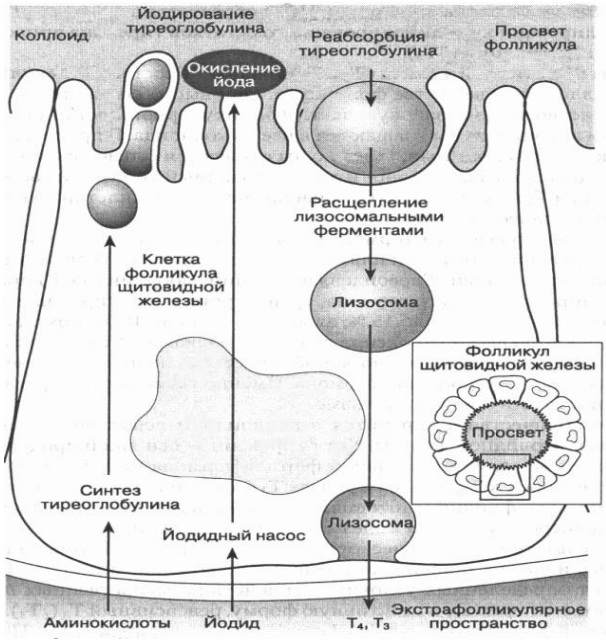

Рис. 2. Синтез и секреция гормонов щитовидной железы [6]

Далее под воздействием ТТГ происходит реабсорбция тиреоглобулина, активация лизосомальных ферментов, и с помощью экзоцитоза готовые к секреции T_3 и T_4 поступают в экстрафолликулярные пространства. В периферических тканях есть ферменты – дейодиназы, осуществляющие периферическую конверсию прогормона T_4 в T_3. T_3 является активной формой гормона щитовидной железы, который связывается с ядерным рецептором. Дейодиназы 1 типа действуют во всех периферических тканях. Дейодиназа 2 типа опосредует переход T_4 в T_3 в гипофизе и, соответственно, супрессию ТТГ. Дейодиназа 3 типа осуществляет образование реверсивного (неактивного) T_3.

Рецепторы к тиреоидным гормонам расположены в ядре клетки. Рецептор содержит лиганд-связывающий участок и ДНК-связывающий уча-

сток. Эффекты тиреоидных гормонов опосредуют основные этапы обмена веществ в организме за счет геномных и негеномных эффектов. К основным эффектам относятся процессы систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда, регуляция периферического сосудистого сопротивления, регуляция липидного метаболизма, процессы созревания костной ткани и линейный рост, формированием фертильности [3, 10].

Регуляция синтеза и секреции гормонов щитовидной железы осуществляется по принципу отрицательной обратной связи (рис. 3).

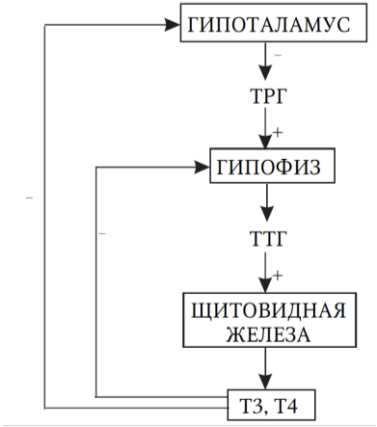

Рис. 3. Регуляция функции щитовидной железы [3]
Примечание: ТРГ – тиреотропин-рилизинг-гормон

Физиологические эффекты тиреоидных гормонов на ткани и органы

Изменения сердечно-сосудистой системы

Хорошо известно, что гормоны щитовидной железы регулируют практически все обменные процессы в организме, особенно процессы роста, созревания и дифференцировки тканей [10].

Тиреоидными гормонами регулируется экспрессия многих генов, в том числе генов Ca^{++}-АТФазы саркоплазматического ретикулума, α- и β-цепей миозина, β-адренергических рецепторов, аденилатциклазы, гуанин-связывающего протеина, Na^{+}/K^{+}-АТФазы вольтаж-зависимых калиевых каналов. T_3, действуя на транскрипцию генов, регулирует продукцию бел-

ков саркоплазматического ретикулума (Ca^{++}-зависимая АТФаза и фосфоламбан). Активный транспорт Ca^{++} в саркоплазматический ретикулум регулируется фосфоламбаном, активность которого модифицируется уровнем его фосфорилирования. При этом освобождение Ca^{++} и его повторный захват саркоплазматическим ретикулумом является необходимым условием для систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда. Таким образом, процессы сокращения и расслабления миокарда регулируются тиреоидными гормонами и напрямую зависят от функционального состояния щитовидной железы. Такие же процессы происходят и в гладкомышечных клетках периферических сосудов: под действием периферической дейодиназы 2 типа происходит конверсия T_4 в T_3 в тканях, и T_3, в свою очередь, регулирует обратный захват Ca^{++} саркоплазматическим ретикулумом в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, опосредуя тем самым процессы расслабления миофибрилл, снижая мышечный тонус сосудистой стенки [10].

При тиреотоксикозе повышается сердечный выброс, частота сердечных сокращений, снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, развивается периферическая вазодилатация и, соответственно, увеличивается венозный возврат к сердцу и повышается давление в легочной артерии. Для гипотиреоза, напротив, характерны брадикардия, снижение сердечного выброса, диастолическая дисфункция по классическому типу, повышение общего периферического сосудистого сопротивления и, соответственно, диастолического артериального давления [3, 10].

Важным аспектом действия тиреоидных гормонов является регуляция синтеза и активности NO-синтазы в клетках эндотелия, которая опосредует выработку важнейшего медиатора вазодилатации – оксида азота (NO). Секреция NO приводит к увеличению просвета артерий и артериол коронарного русла и, соответственно, улучшению коронарного кровотока. Дисфункция эндотелия и снижение его дилатирующих свойств связаны, прежде всего, со снижением синтеза и выделения оксида азота, что нередко выявляют у больных с нарушением функции щитовидной железы [10].

Известно также, что T_3 модулирует экспрессию генов тяжелых цепей миозина, что оказывает влияние на сократимость миокарда. Миозин состоит из двух тяжелых цепей и четырех легких цепей, при этом различают несколько его изоформ. Миозин V1, который преобладает в сердце здорового человека, содержит 2 тяжелые цепи α, а миозин V3 – 2 тяжелые цепи β. Миозин V2 является гетеродимером и содержит α и β цепи. В норме и в условиях тиреотоксикоза АТФ-азная активность миозина V1 значительно выше, чем активность миозина V3. Это вызывает повышение син-

теза контрактильных протеинов и увеличение скорости сокращения, так как изоформа V1 обладает более высокой АТФ-азной активностью. В результате снижается эффективность сокращения и увеличивается энергетическая стоимость сопряженного процесса возбуждение-сокращение. В условиях гипотиреоза в миокарде преобладает выработка миозина V3, который обладает низкой АТФ-азной активностью, что опосредует низкую сократительную способность миокарда [10].

Другим аспектом действия тиреоидных гормонов является их способность повышать экспрессию β-адренорецепторов в миокарде, что увеличивает чувствительность клеток миокарда к симпатическим влияниям, при этом синтез и секреция катехоламинов не увеличиваются. Напротив, длительно существующий тиреотоксикоз может приводить к формированию относительной недостаточности коры надпочечников [10].

Роль тиреоидных гормонов в регуляции липидного обмена и атерогенезе

Известно, что катаболизм липопротеинов во многом опосредован рецепторами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеином В/Е (апо-В/Е), связанным с рецепторами ЛПНП. Уровень экспрессии гена рецептора ЛПНП регулируется тиреоидными гормонами геномным и негеномным путями. Недавно было показано, что активация экспрессии гена рецептора ЛПНП опосредована стеролсвязывающим регуляторным белком-2 (ССРБ-2), экспрессия которого регулируется тиреоидными гормонами, и повышение его продукции может приводить к активации гена рецептора ЛПНП и предотвращать гиперхолестеринемию. Таким образом, тиреоидные гормоны воздействуют как на синтез липидов, так и, в значительно большей мере, на их деградацию. При гипотиреозе изменяется структура липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и нарушается обратный транспорт холестерина, который является основным антиатерогенным процессом в организме человека. Гипотиреоз, как правило, сопровождается повышением уровня общего холестерина (ОХС), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП. Тиреоидные гормоны стимулируют утилизацию жиров, мобилизацию триглицеридов из жировой ткани и активируют печеночную липазу (ПЛ) и холестерин-эфирный транспортный белок (ХЭТБ). При длительно существующем гипотиреозе происходит существенное снижение активности ПЛ и ХЭТБ, которые обеспечивают примерно 30% обратного транспорта холестерина. Показано, что активность ХЭТБ существенно увеличивается на фоне замести-

тельной терапии гипотиреоза. Поэтому при обследовании лиц как с явным, так и с субклиническим гипотиреозом в липидном спектре крови, как правило, выявляют повышение уровня ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, некоторое снижение ЛПВП. Было показано, что среди женщин в постменопаузе распространенность субклинического гипотиреоза увеличивается прямо пропорционально уровню ОХС: от 4% у женщин с низким уровнем ОХС до 10% у женщин с максимально высоким уровнем ОХС. Кроме того, было показано, что у женщин в постменопаузе повышение уровня ТТГ на 1 мМЕ/л сопровождается повышением уровня ОХС на 0,09 ммоль/л. Избыток тиреоидных гормонов повышает выработку общего холестерина, одновременно усиливает его катаболизм и выведение с желчью, что обычно снижает уровень холестерина. Для тиреотоксикоза характерно невысокое содержание ОХС и ЛПНП [10].

Лабораторная диагностика дисфункции щитовидной железы

В лабораторной диагностике дисфункции щитовидной железы наиболее информативным является определение уровня ТТГ в крови. Показатели ТТГ в норме и при различных вариантах тиреоидной дисфункции представлены на рис. 4. Согласно существующим рекомендациям, нормальным следует считать уровень ТТГ 0,4-4,0 мМЕ/л [4, 5, 9].

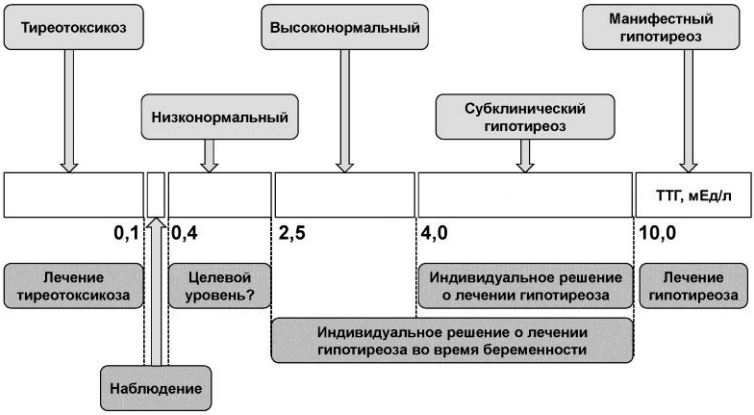

Рис. 4. Интерпретация уровня тиреотропного гормона гипофиза [9]

При выявлении отклонения уровня ТТГ от диапазона референсных значений необходимо определение свободных фракций T_3 и T_4. При диагностике гипотиреоза дополнительно к уровню ТТГ определяют уровень свT_4. При повышении уровня ТТГ и нормальной концентрации свT_4 диагностируется субклинический гипотиреоз. В случае снижения уровня ТТГ менее 0,1 мМЕ/л необходимо определение свободных фракций T_3 и T_4 [7].

Измерение уровня антитиреоидных антител показано молодым пациентам с повышенным уровнем ТТГ для подтверждения диагноза аутоиммунных тиреопатий. Диагностическая ценность антител (АТ) к тиреоглобулину остается спорной и в настоящее время АТ к ТГ не используются в качестве маркера аутоиммунного тиреоидита. Антитела к ТГ измеряют у пациентов, которые перенесли тотальную тиреоидэктомию по поводу дифференцированного рака ЩЖ. Таким пациентам измеряют уровень тиреглобулина и антител к ТГ. Наличие высокой концентрации ТГ и/или АТ к ТГ после тотальной тиреоидэктомии по поводу дифференцированных форм (папиллярного, фолликулярного) рака ЩЖ указывает на наличие метастатического процесса. Антитела к ТПО фиксируют комплемент и опосредуют реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности [1]. Это приводит к постепенной деструкции ткани ЩЖ и фиброзу, что является основой АИТ. АИТ является главной причиной гипотиреоза в йодобеспеченной популяции. Таким образом, АТ к ТПО являются маркером АИТ. Измерение АТ к ТПО в динамике в настоящее время не используется. Решение о заместительной терапии левотироксином принимается индивидуально на основании оценки уровней ТТГ и свT_4 [1].

Тиреотоксический синдром. Болезнь Грейвса

Тиреотоксикоз – это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб (ДТЗ), болезнь Грейвса – Базедова) представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия (ЭОП), претибиальная микседема, акропатия). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является обязательным для постановки диагноза [3].

Тиреотоксикоз у пациентов с узловым/многоузловым зобом возникает вследствие развития функциональной автономии узла ЩЖ. Автономию можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ вне зависимости от главного физиологического стимулятора – тиреотропного гормона [3]. При функциональной автономии ЩЖ вследствие нарушения механизма обратной регуляторной связи в системе «гипофиз – щитовидная железа» тиреоциты начинают секретировать гормоны вне зависимости от уровня ТТГ, что постепенно приводит к развитию тиреотоксикоза.

Диагностика тиреотоксикоза

Диагноз тиреотоксикоза основывается на характерной клинической картине, лабораторных показателях (высокий уровень свT_4 и свT_3 и низкое содержание ТТГ в крови). Специфическим маркером ДТЗ являются антитела к рецептору ТТГ [3].

Клиническая диагностика тиреотоксикоза основана на выявлении симптомов нарушения функции ЩЖ, пальпаторной оценке размеров и структуры ЩЖ, а также выявлении заболеваний, сопутствующих тиреоидной патологии (ЭОП, акропатия, претибиальная микседема), выявление осложнений тиреотоксикоза [3, 5, 7].

Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиение, дрожь в теле, потерю веса. Нередко больные отмечают увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции. Очень часто больные предъявляют жалобы на мышечную слабость. При длительном нелеченном тиреотоксикозе может развиться снижение костной массы – остеопения. Снижение костной плотности, особенно у пожилых, является фактором риска развития переломов. Наиболее уязвимы в этом отношении женщины в постменопаузе, имеющие снижение костной массы за счет дефицита эстрогенов [3, 5, 7].

Серьезную опасность, особенно для лиц пожилого возраста, представляют кардиальные осложнения тиреотоксикоза, которые включают нарушения сердечного ритма и нарушения функции миокарда. Фибрилляция предсердий – грозное осложнение тиреотоксикоза. В дебюте заболевания фибрилляция предсердий носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбоэмболических осложнений. При длительно существующем тиреотокси-

козе может развиться дилатационная кардиомиопатия, которая вызывает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности [3, 5, 7].

Примерно у 40-50% пациентов с ДТЗ развивается ЭОП, которая характеризуется поражением мягких тканей орбиты: ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц; с вовлечением зрительного нерва и вспомогательного аппарата глаза (век, роговицы, конъюнктивы, слезной железы). У больных развивается спонтанная ретробульбарная боль, боль при движениях глаз, пигментация век, отек или припухлость век, гиперемия хемоз конъюнктивы, инъекция склер, проптоз, ограничение подвижности глазодвигательных мышц. Наиболее тяжелыми осложнениями ЭОП являются: нейропатия зрительного нерва, кератопатия с формированием бельма, перфорация роговицы, офтальмоплегия, диплопия [3, 5, 7].

Исследование функциональной активности ЩЖ проводится на основании определения содержания тиреоидных гормонов в крови: свT_4 и свT_3, базального уровня ТТГ [3, 5, 7].

Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе снижена (<0,1 мМЕ/л), а содержание в сыворотке свT_4 и свT_3, напротив, повышено. У некоторых больных отмечается снижение уровня ТТГ без одновременного повышения концентрации тиреоидных гормонов в крови. Такое состояние расценивается как субклинический тиреотоксикоз, если только оно не обусловлено иными причинами (приемом лекарственных препаратов, тяжелыми нетиреоидными заболеваниями) [5, 7].

Нормальный или повышенный уровень ТТГ на фоне высоких показателей свT_4 может указывать на ТТГ-продуцирующую аденому гипофиза, либо резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам. Антитела к рецептору ТТГ выявляются у 99-100% больных аутоиммунным тиреотоксикозом. В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания АТ могут снижаться, исчезать или менять свою функциональную активность, приобретая блокирующие свойства [3, 7].

УЗИ щитовидной железы проводится всем пациентам с тиреотоксикозом. С помощью УЗИ определяются объем и эхоструктура ЩЖ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин – 25 мл. Эхогенность железы сравнима с эхогенностью околоушной слюнной железы, структура однородная. Эхогенность железы при аутоиммунном тиреотоксикозе равномерно снижена, эхоструктура обычно однородная, кровоснабжение усилено. При наличии узлового/многоузлового зоба выявляются образования в ЩЖ. Рентгенография загрудинного пространства с контрастированным барием пищеводом или КТ проводят при наличии у пациента

большого объема щитовидной железы, вызывающего симптомы компрессии трахеи и пищевода. Сцинтиграфия щитовидной железы проводится для дифференциальной диагностики функциональной автономии и других причин тиреотоксикоза (амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз) [5, 7].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика тиреотоксикоза вследствие болезни Грейвса проводится с:

- тиреотоксикозом, обусловленным деструкцией тиреоидной ткани: тиреотоксической фазой АИТ, подострым тиреоидитом, послеродовым тиреоидитом, лучевым тиреоидитом, амиодарон-индуциированным тиреотоксикозом [3];
- тиреотоксикозом, вызванным избыточной продукцией ТТГ, вследствие ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза или гипофизарной резистентности к тиреоидным гормонам [3].

Лечение тиреотоксикоза

Методы лечения тиреотоксикоза [4]:

- консервативное (прием антитиреоидных препаратов);
- оперативное (тиреоидэктомия);
- лечение радиоактивным йодом.

Консервативное лечение диффузного токсического зоба

Тионамиды (производные тиомочевины) содержат тионамидную группу. В настоящее время применяют тиамазол (препарат на основе имидазольного кольца) и пропилтиоурацил, имеющий пиримидиновое кольцо [10].

Тиамазол (тирозол, мерказолил) является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения ДТЗ, за исключением лечения ДТЗ в первом триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу (ПТУ, пропицил) [5, 7].

Основной механизм действия тионамидов – это подавление синтеза T_3 и T_4 внутри тиреоидного фолликула. Антитиреоидные препараты ингибируют активность тиреопероксидазы – фермента, отвечающего за йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина. Результаты экспериментальных работ позволяют предположить, что антитиреоидные препараты могут прямо ингибировать активность тиреопероксидазы, in vivo такие результаты не

получены. Антитиреоидные препараты йодируются этим интермедиантом и органический йод не достигает потенциальных участков йодирования на тиреоглобулине. Далее йодированные соединения тиомочевины десульфатируются и окисляются до неактивных метаболитов (рис. 5).

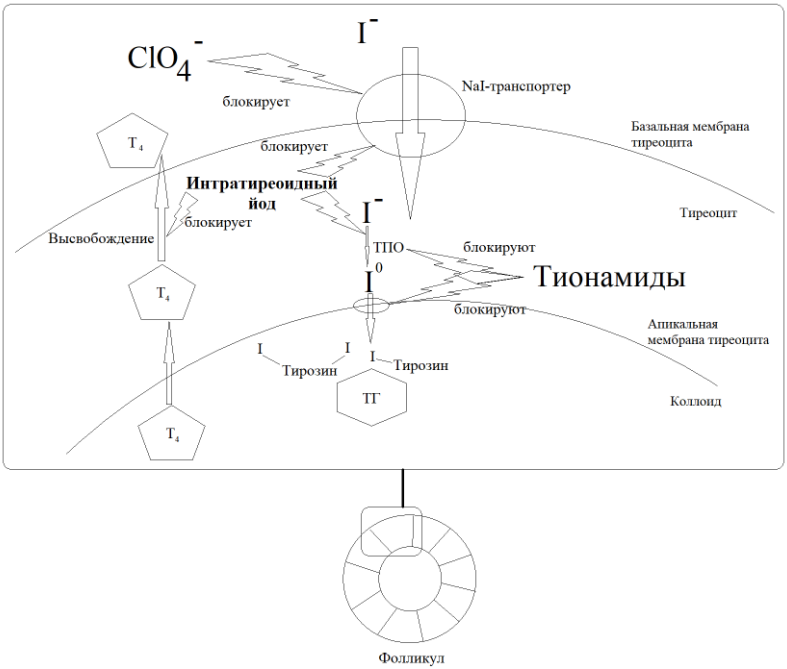

Рис. 5. Механизмы действия тиреостатических препаратов

Тиамазол назначают в больших дозах – 30-40 мг (на 2 приема) или ПТУ 300-400 мг (на 3-4 приема). На фоне такой терапии спустя 4-6 недель у 90% пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня свободного T_4. Уровень ТТГ может еще долго оставаться пониженным. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, пациентам с явным тиреотоксикозом целесообразно назначение β-адреноблокаторов (пропранолол – 120 мг/сут. на 3-4 приема или длительно действующие препараты, например, бисопролол 5 мг/сут., атенолол – 100 мг/сут. однократно). При тяжелом длительном тиреотоксикозе и при наличии симптомов надпочечниковой недостаточности показано назначе-

ние глюкокортикоидов: преднизолона – 10-15 мг/сут. перорально или гидрокортизона 50-75 мг/сут. внутримышечно [7].

После нормализации уровня свT_4 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и примерно через 2-3 недели переходят на прием поддерживающей дозы (10 мг/сут.). Параллельно, начиная от момента нормализации уровня свT_4 или несколько позже, пациенту назначается левотироксин в дозе 25-50 мкг/сут. Такая схема получила название «блокируй и замещай». Критерием адекватности терапии является стойкое поддержание нормального уровня свT_4 и ТТГ [5, 7].

Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания лейкоцитов, а также печеночного профиля, включая билирубин и трансаминазы. У всех пациентов, получающих тиреостатики при фебрильных состояниях и при фарингите, ангине, следует определять уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов не рекомендуется [5, 7].

Консервативная терапия ДТЗ рекомендована в течение 12-18 месяцев. Однако при медикаментозной терапии существует высокий риск рецидива заболевания (в 35-80% наблюдений по данным разных авторов). Показано, что резистентность к лечению тиреостатическими препаратами наблюдается у больных ДТЗ с большим объемом ЩЖ, высоким уровнем как АТ к рецептору ТТГ, так и свободных фракций T_3 и T_4.

В настоящее время процент ремиссий ДТЗ после проведения первого медикаментозного курса составляет не 78%, а лишь 25%, и можно полагать, что последующие курсы лечения будут неэффективными. В связи с этим во многих руководствах по лечению больных ДТЗ при отсутствии ремиссии заболевания на фоне проводимой консервативной терапии в течение 18 месяцев, назначение повторного курса тиреостатиков не рекомендуется. В этих случаях следует рассматривать вопрос о радиойодтерапии или об оперативном лечении [5, 7].

Терапия радиоактивным йодом диффузного токсического зоба

Радиойодтерапия (РЙТ) при ДТЗ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12-18 месяцев), невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), при отсутствии условий для консервативного лечения и наблюдения за больным [5, 7].

РЙТ может проводиться только в специализированных центрах, способных обеспечить радиационную и экологическую безопасность для

больных, сотрудников и окружающей среды. Во всем мире значительная часть пациентов с болезнью Грейвса, а также с другими формами токсического зоба, в качестве основного вида лечения получают РЙТ. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиться во время операции на ЩЖ. Единственными противопоказаниями к лечению I^{131} являются беременность и грудное вскармливание. Гипотиреоз обычно развивается в течение 6-12 месяцев после введения I^{131} [5, 7].

С целью устранения тиреотоксикоза у пациента ДТЗ лечебная доза I^{131} обычно вводится однократно и в среднем составляет 10-15 мКи. У пациенток детородного возраста за 48 часов до терапии I^{131} необходимо провести тест на беременность. Врач, назначающий РЙТ, должен обеспечить пациента письменными рекомендациями (памяткой) по поводу правил радиационной безопасности после проведения лечения. Последующее наблюдение в течение первых 1-2 месяцев после терапии I^{131} должно включать в себя определение уровня свT_4 и свT_3. Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4-6 недель. Если тиреотоксикоз при ДТЗ сохраняется через 6 месяцев после терапии I^{131}, рекомендуется повторное лечение I^{131}. Гипотиреоз, который развивается в ранние сроки после терапии I^{131}(через 4-6 недель), может носить транзиторный характер [5, 7].

Оперативное лечение диффузного токсического зоба

Тотальная тиреоидэктомия является методом выбора хирургического лечения ДТЗ. Пациент должен быть направлен к специализированному хирургу, владеющему техникой тиреоидэктомии. Перед проведением тиреоидэктомии необходимо достижение эутиреоидного состояния (нормальный уровень свT_3, свT_4) на фоне терапии тиреостатиками [5, 7].

При исключительных обстоятельствах, когда достижение эутиреоидного состояния невозможно (аллергия на антитиреоидные препараты, агранулоцитоз) и существует необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии, необходимо назначение плазмафереза или йодида калия непосредственно в предоперационном периоде в сочетании с β-блокаторами [5, 7].

Прием антитиреоидных препаратов необходимо прекратить. Препараты левотироксина назначаются сразу в заместительной дозе с индивидуальным подбором. Определить уровень ТТГ следует через 6-8 недель после операции. После тиреоидэктомии по поводу ДТЗ рекомендуется определение уровня кальция и, при необходимости, назначение дополнительно препаратов кальция и витамина D [5, 7].

Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы

Амиодарон длительное время используется в клинической кардиологии как средство лечения желудочковых аритмий. Известно, что амиодарон эффективен в лечении пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, фибрилляций и трепетаний предсердий. В клинических исследованиях показано, что амиодарон уменьшает желудочковую эктопическую активность и риск кардиоваскулярной смертности. Имеются данные о том, что амиодарон улучшает выживаемость больных с сердечной недостаточностью [10].

Амиодарон является йодированным производным бензофурана и по своей структуре подобен тироксину. При назначении одной таблетки амиодарона (200 мг) в день пациент получает около 7 мг йода. Суточная потребность в йоде составляет 150-200 мкг. Большинство витаминных комплексов содержат профилактическую дозу калия йодида 150 мкг. Особенностью данного вещества является то, что некоторые ткани организма накапливают йод: слюнная железа, слизистая желудка, молочная железа, жировая ткань. Возможно, это связано с формированием элементов адаптации к меняющимся условиям внешней среды. Своеобразной «ловушкой» для йода у пациентов, длительно получающих амиодарон, является жировая ткань. После отмены препарата высокая концентрация йода в организме, особенно в жировой ткани, сохраняется длительное время. Поэтому манифестация дисфункции щитовидной железы у пациентов, получающих лечение амиодароном, может быть отсрочена до 2-5 лет.

При поступлении высоких концентраций йода в ЩЖ развивается эффект Вольфа – Чайкова. Происходит подавление активности Na^+/I^--транспортера, подавление процессов органификации йода, уменьшение высвобождения гормонов (T_3, T_4). В периферических тканях происходит ингибирование дейодиназы 1 и 2 типов. Также происходит взаимодействие амиодарона с рецепторами тиреоидных гормонов в тканях. Поэтому в лабораторных исследованиях наблюдается снижение уровня свT_3 (образуется неактивный реверсивный T_3) и повышение уровня свT_4. Эутиреоидную гипертироксинемию наблюдают у 30% больных, получающих амиодарон. Это состояние не требует лечения. Таким образом, у пациентов, получающих терапию амиодароном, отмечаются изменения тиреоидного статуса (табл. 1).

Таблица 1

Лабораторные показатели у эутиреоидных пациентов на фоне терапии амиодароном

Показатель	Непродолжительная терапия	Длительная терапия
Уровень ТТГ	Повышен	Нормальный
Тироксин (T_4): общий и свободный	Повышен	Несколько повышен/ высоко нормальный
Трийодтиронин (T_3): общий и свободный	Снижен	Несколько снижен/ низко нормальный
Реверсивный T_3	Повышен	Повышен

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз

Распространенность амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (А-ИТ) в определенной степени зависит от уровня потребления йода в регионе. Так, в областях с высоким потреблением йода (Великобритания, США, Япония) А-ИТ выявляют у 1,7% пациентов [10]. В регионах с низким потреблением йода (Россия, Италия, Азия) наблюдается высокая частота (до 12%) формирования тиреотоксикоза у больных, получающих антиаритмическую терапию амиодароном. В зависимости от патогенеза и особенностей лечения выделяют два типа А-ИТ:

- А-ИТ тип 1 – индуцированный йодом избыточный синтез тиреоидных гормонов, особенно у лиц, уже имеющих какие-либо заболевания ЩЖ (диффузный или узловой зоб, скрытая форма болезнь Грейвса). В результате развивается многоузловой токсический зоб или манифестирует болезнь Грейвса.
- А-ИТ тип 2 – индуцированный амиодароном деструктивный тиреоидит у лиц с неизмененной прежде ЩЖ.

Дифференциальный диагностика А-ИТ 1 и 2 типов представлена в таблице 2.

При проведении УЗИ исследования ЩЖ используется цветное допплеровское картирование (ЦДК). ЦДК наглядно демонстрирует уровень кровотока в щитовидной железе. Для тиреоидной автономии (АИТ 1 типа) характерно усиление кровотока в железе, а при деструктивном тиреоидите (А-ИТ 2 типа) кровоток в железе резко снижен (рис. 6).

Таблица 2

Дифференциальная диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 и 2 типов

Признак	А-ИТ 1	А-ИТ 2
Предшествующие заболевания ЩЖ	Да	Обычно нет
Васкуляризация ЩЖ при ЦДК	Повышенная васкуляризация	Отсутствие гиперваскуляризации
Радиометрия ЩЖ (I^{123})	Низкий/нормальный/ повышенный захват йода	Подавлен захват йода
Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Тс-пертехнетатом	Активное накопление РФП	Низкое/отсутствует накопление РФП
Тиреоидные антитела	Присутствуют, если вследствие болезни Грейвса	Обычно отсутствуют
Период времени после старта терапии амиодароном	Короткий (в среднем 3 месяца)	Длинный (в среднем 30 месяцев)
Спонтанная ремиссия	Нет	Возможно
Гипотиреоз в последующем	Нет	Возможно
Терапия первой линии	Тиреостатики	ГКС перорально
Последующее лечение	Обычно проводится	Не проводится

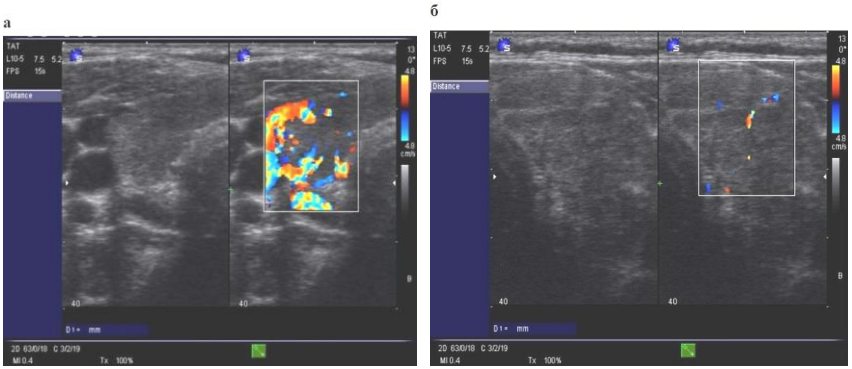

Рис. 6. Васкуляризация щитовидной железы по результатам цветного допплеровского картирования при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 1 типа (а) и амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2 типа (б)

Также диагностическую ценность представляют сцинтиграфические отличия А-ИТ 1 и 2 типов. У пациентов с АИТ 1 типа по результатам сцинтиграфии наблюдается активное накопление радиофармпрепарата (РФП) в ЩЖ, а в случае А-ИТ 2 типа фиксации РФП в проекции щитовидной железы практически нет (рис. 7).

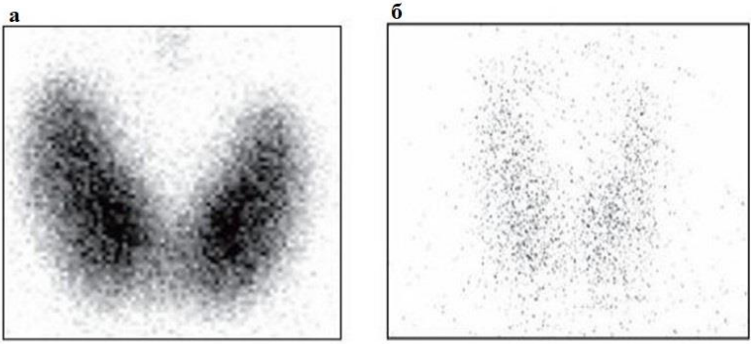

Рис. 7. Сцинтиграфическая картина амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 типа (а) и 2 типа (б)

Лечение А-ИТ 1 типа:

- Отменить амиодарон, за исключением случаев, когда препарат назначается по жизненным показаниям.
- Рекомендуется назначать большие дозы антитиреоидных препаратов (тиамазол 40-60 мг/сут.).
- При неэффективности антитиреоидной терапии рекомендуется назначать ГКС (преднизолон 30-40 мг/сут.). Известно, что глюкокортикостероиды (ГКС) ингибируют активность дейодиназ, блокируют превращение T_4 в T_3 и, возможно, оказывают прямой супрессивный эффект на щитовидную железу.
- При неэффективности проводимой терапии рекомендуется добавить к терапии перхлорат натрия. Известно, что перхлорат (ClO_4^-) – моновалентный анион, который блокирует активность Na^+/I^--транспортера. Таким образом, блокируется поступление йода в ЩЖ из жировых депо. В РФ в настоящее время перхлорат натрия не разрешен к использованию, так как имеются редкие случаи апластической анемии.
- В редких случаях проводится хирургическое лечение токсического зоба, но больные, как правило, имеют очень высокий операционный риск.

А-ИТ 2 типа встречается несколько реже. Как правило, каких-либо изменений в ЩЖ исходно не отмечается. Этиология заболевания до конца не изучена. Предполагается прямое токсическое действие амиодарона на ткань ЩЖ. При А-ИТ 2 типа у пациентов развивается тиреотоксикоз «утечки». Тиреотоксикоз «утечки» означает, что в крови пациента имеется большое количество тиреоидных гормонов за счет деструкции ткани ЩЖ, а не за счет гиперфункции ЩЖ. Функция ЩЖ при А-ИТ 2 типа резко снижена. В определенной степени можно судить о снижении функции ЩЖ по отсутствию кровотока в ней при ЦДК.

Лечение А-ИТ 2 типа:

- Отмена амиодарона (если возможно).
- Глюкокортикостероиды (преднизолон 30-40 мг per os) в течение 8-12 недель с постепенно отменой.

Следует отметить, что в регионах с пограничным потреблением йода развивается смешанный вариант А-ИТ. В таком случае рекомендуется терапия и тиреостатиками, и преднизолоном. Преднизолон назначается на 8-12 недель с постепенной последующей отменой, а тиреостатические препараты в поддерживающих дозах рекомендуется в течение 12-18 мес. На основании современных рекомендаций разработана оптимальная лечебная тактика у пациентов с А-ИТ (рис. 8).

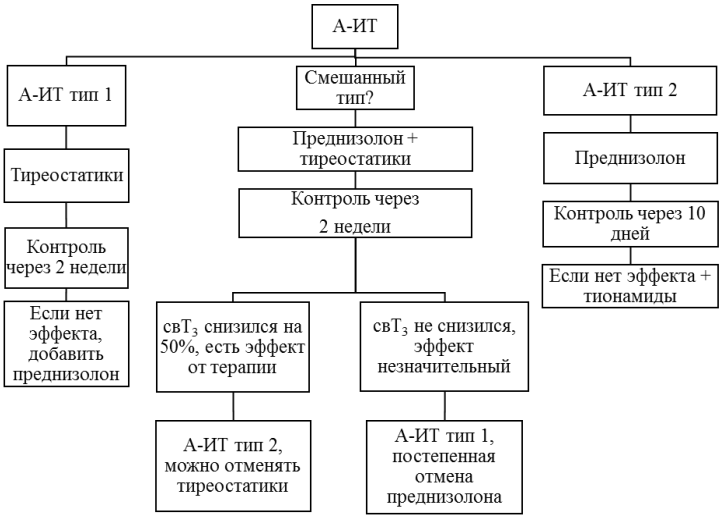

Рис. 1. Лечебная тактика при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз

Распространенность амиодарон-индуцированного гипотиреоза (А-ИГ) в определенной степени зависит от потребления йода в регионе. Так, в регионах с высоким потреблением йода распространенность А-ИГ составляет примерно 13% среди больных, получающих лечение амиодароном. В регионах с низким потреблением йода распространенность А-ИГ в 2 раза меньше (6,4%). Избыток йода в щитовидной железе провоцирует аутоиммунный тиреоидит у предрасположенных лиц с исходом в гипотиреоз. По экспериментальным данным формирование АТ к различным компонентам тканей ЩЖ зависит от числа и позиций атомов йода в молекуле тиреоглобулина. В таком случае развивается необратимый гипотиреоз. Второй вариант А-ИГ развивается за счет длительной блокады органификации в щитовидной железе и снижения синтеза тиреоидных гормонов. В таком случае гипотиреоз является транзиторным, обратимым состоянием. Через некоторый промежуток времени (от нескольких месяцев до нескольких лет) возможно спонтанное восстановление функции ЩЖ, и тогда заместительная терапия левотироксином прекращается [10].

Диагностика А-ИГ основана на повышении уровня ТТГ и снижении уровня свT_4. Следует помнить, что повышение уровня ТТГ может быть транзиторным в первые 3 месяца лечения амиодароном [8].

При выявлении стойкого гипотиреоза назначается заместительная терапия левотироксином по общим правилам:

- L-тироксин – 1,6 мкг на килограмм массы тела ежедневно.
- У пожилых пациентов начальная доза 25 мкг/сут., с постепенным повышением под контролем ЭКГ.
- Адекватной дозе соответствует поддержание нормального уровня ТТГ.
- Контроль уровня ТТГ: через 3 месяца после начала терапии, ежегодно после подбора дозы.

Гипотиреоз

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме [3]. Гипотиреоз подразделяют на первичный, вторичный и третичный.

Причины первичного гипотиреоза

А) Разрушение или недостаток функционально-активной ткани щитовидной железы [3]:

- Хронический аутоиммунный тиреоидит.
- Оперативное удаление щитовидной железы.
- Терапия радиоактивным I^{131}.
- Преходящий гипотиреоз при подостром, послеродовом и тихом (безболевом) тиреоидите.
- Инфильтративные и инфекционные заболевания.
- Агенезия и дисгенезия щитовидной железы.

Б) Нарушение синтеза тиреоидных гормонов [3]:

- Врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов.
- Тяжелый дефицит и избыток йода.
- Медикаментозные и токсические воздействия (тиреостатики, литий, перхлорат и пр.).

Причины вторичного (третичного) гипотиреоза [3]:

- Разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и/или тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ).
- Опухоли гипоталамо-гипофизарной области.
- Травматическое или лучевое повреждение (хирургические операции, протонотерапия).
- Сосудистые нарушения (ишемические и геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии).
- Инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулез, гистиоцитоз).
- Хронический лимфоцитарный гипофизит.
- Врожденные нарушения (гипоплазия гипофиза, септооптическая дисплазия).

Субклинический гипотиреоз – минимальная недостаточность функции ЩЖ, при которой определяется изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне свободного T_4 в крови [10].

Изменения органов и систем у больных гипотиреозом

Со стороны сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом, как правило, выявляются:

- изменение сократительной функции миокарда: уменьшение сердечного выброса, уменьшение ударного объема, уменьшение сократительной способности миокарда;
- диастолическая дисфункция миокарда: увеличение времени изоволюметрического расслабления левого желудочка, уменьшение соотношения скорости кровотока в фазу быстрого наполнения к скорости кровотока в фазу медленного наполнения E/A.

Со стороны дыхательной системы выявляются:

- снижение максимальной емкости легких и вентиляционного ответа на оксид углерода;
- слабость мышц диафрагмы и гиповентиляция, синдром сонных апноэ.

Характерные изменения желудочно-кишечного тракта:

- повышение уровня креатинкиназы, лактатдегидрогиназы, аспартатаминотрансферазы;
- снижение аппетита;
- замедление опорожнения желудка;
- замедление перистальтики кишечника, запоры;
- замедление кишечной абсорбции пищи;
- дискинезия желчных путей, желчнокаменная болезнь.

Изменения выделительной системы и водно-солевого обмена:

- снижение клубочковой фильтрации и почечного кровотока;
- гипонатриемия и гипоосмолярность;
- синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона (АДГ);
- повышение уровня креатинина (при отсутствии хронической почечной недостаточности).

Изменения нервной системы, выявляемые при гипотиреозе [6, 10]:

- обратимые когнитивные расстройства у взрослых и детей старше 3 лет;
- парестезии и туннельные синдромы;
- снижение скорости проведения импульса по нервам;
- депрессии (снижение активности в центральной нервной системе 5-гидрокситриптамина);
- неспецифические изменения (головные боли, абулия, слабость); атрофия нейронов, глиоз, фокусы дегенерации, скопление муцинозного материала и круглых гликогеновых телец.

Со стороны опорно-двигательной системы выявляются [6, 10]:

- замедление костного ремоделирования (одновременно замедлена костная резорбция и костеобразование);
- замедление созревания скелета у детей;
- нарушение мышечной релаксации (замедление времени сухожильных рефлексов за счет замедления фазы релаксации) – T_3 регулирует обратный захват кальция в саркоплазматический ретикулум, который обеспечивается кальциевой АТФ-азой;

- трансформация быстрых мышечных волокон 2 типа в медленные волокна 1 типа; снижение содержания АТФ, фосфодиэстеразы и кальмодулина в мышцах.

Изменения в эндокринной системе:

- снижение уровня гормона роста и уровня инсулиноподобных ростовых факторов;
- замедление метаболизма кортизола и альдостерона;
- повышение продукции катехоламинов;
- сочетание гипотиреоза вследствие аутоиммунного тиреоидита (АИТ) с другими аутоиммунными эндокринопатиями;
- вторичная гиперпролактинемия и репродуктивные расстройства.

Изменения репродуктивной системы, выявляемые при гипотиреозе [6, 10]:

- снижение продукции секс-стероид связывающего глобулина и уровней общего тестостерона и общего эстрадиола;
- вторичная гиперпролактинемия;
- нарушение овуляции, олигоменорея, меноррагия, бесплодие;
- повышенный риск нарушения развития плода при наступлении беременности;
- снижение либидо, эректильная дисфункция у мужчин.

Патофизиологические изменения системы крови и гемостаза:

- анемия (гипохромная и гиперхромная);
- снижение адгезивных свойств тромбоцитов;
- снижение уровня факторов VIII и Виллебранта;
- увеличение времени кровотечения; уменьшение объема циркулирующей крови.

Клиническая картина гипотиреоза

В большинстве случаев для гипотиреоза характерны: слабость, сухая холодная бледная кожа, отечность век, лица, зябкость, непереносимость холода, снижение потоотделения, утолщение языка, усиленное выпадение волос, нарушение памяти, запоры, прибавка веса, периферические отеки, охриплость голоса, анорексия, меноррагия, снижение слуха, прекардиальные боли, ломкость ногтей, депрессия, мышечная слабость, боли в мышцах, туннельные синдромы, боли в суставах, парестезии, редкие брови, замедленная речь.

Синдром эутиреоидной патологии («синдром низкого T_3»)

При тяжелых сопутствующих заболеваниях нарушается периферическая конверсия T_4 в T_3. Это связано с тем, что в условиях тяжелого стресса у пациентов, как правило, имеется высокий уровень кортизола. Как из-

вестно, глюкокортикоиды подавляют активность периферических дейодиназ, которые опосредуют дейодирование T_4 в метаболически активный T_3. В настоящее время снижение T_3 у тяжелых больных считается адаптивной реакцией и не требует назначения заместительной гормональной терапии препаратами тиреоидных гормонов.

Заместительная терапия гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов

Суточный ритм секреции тиреоидных гормонов практически отсутствует, в связи с чем ежедневный прием L-тироксина в одной и той же дозе легко моделирует их эндогенную продукцию [10].

Препараты L-тироксина обладают высокой биодоступностью при пероральном приеме (более 80% всасывается в тонкой кишке, при этом 2/3 дозы в ее проксимальном отделе; биодоступность препаратов L-трийодтиронина достигает 100%). L-тироксин обладает длительным периодом полужизни в плазме (около 7 суток). Уровень ТТГ является точным критерием, который в полной мере отражает качество компенсации гипотиреоза в течение длительного срока (около 2-3 месяцев) [4].

Качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию L-тироксином, практически не отличается от такового для лиц без гипотиреоза (практически единственным фактором, который снижает качество жизни, является необходимость ежедневного приема препарата) [10].

Эутиреоз у взрослых обычно достигается назначением L-тироксина в дозе 1,6 мкг/кг массы тела в день. Потребность в L-тироксине у детей, как правило, значительно выше и может достигать 4 мкг/кг в день. Начальная доза препарата и время достижения полной заместительной дозы определяется индивидуально, в зависимости от возраста, массы тела и наличия сопутствующей патологии. Потребность в L-тироксине с возрастом снижается. Некоторые пожилые люди могут получать менее 1 мкг/кг L-тироксина в день. Потребность в L-тироксине увеличивается во время беременности. Уровень ТТГ медленно меняется после начала терапии или изменения дозы L-тироксина, поэтому его исследуют не ранее, чем через 6-8 недель после этого [4, 10].

В соответствии с существующими рекомендациями [4, 5, 10]:

- для заместительной терапии гипотиреоза применяются препараты левотироксина (L-T_4). В настоящее время препараты лиотиронина (L-T_3) на территории РФ для лечения гипотиреоза не используются;
- для молодых здоровых пациентов начинать заместительную терапию гипотиреоза рекомендуется с полной заместительной дозы

L-T_4. Для пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендованная начальная доза L-T_4 составляет 12,5-25 мкг/сут., дальнейшая титрация дозы производится медленно каждые 2-3 недели с учетом переносимости;

- L-T_4 должен приниматься натощак (за 30-60 минут до еды), в одно и то же время суток, с интервалом в 4 часа до или после приема других препаратов или витаминов;
- при уровне ТТГ между верхней границей референсного диапазона и 10 мМЕ/л решение о заместительной терапии принимается индивидуально на основании таких факторов, как наличие симптомов, предположительно связанных с гипотиреозом, носительства антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО);
- целевой уровень ТТГ у пациентов с гипотиреозом соответствует нормальному референсному диапазону (при отсутствии данных о референсном диапазоне ТТГ, принятом в лаборатории, рекомендуется использовать диапазон 0,4-4,0 мМЕ/л);
- при сочетании гипотиреоза с надпочечниковой недостаточностью лечение всегда следует начинать с назначения глюкокортикоидов, с последующим приемом L-T_4;
- у пациента, получающего заместительную терапию гипотиреоза, определение уровня ТТГ показано через 4-8 недель от начала терапии или после изменения дозы L-T_4. После того, как была подобрана адекватная заместительная доза L-T_4, контрольное определение уровня ТТГ рекомендуется сначала с интервалами в 6 мес., а затем в 12 мес. или чаще, если того требует клиническая ситуация.

Узловые образования щитовидной железы

Распространенность узловых образований ЩЖ, особенно в регионах с низким потреблением йода, достаточно высокая.

Узел щитовидной железы – это очаговое поражение, отличное от окружающей паренхимы щитовидной железы. Узловые образования чаще выявляют у женщин старшего возраста (до 20-30%). В большинстве случаев у пациентов формируются коллоидные узлы и кисты (простые или с солидным компонентом). В условиях йододефицита имеется некоторое повышение уровня ТТГ, который обладает стимулирующим свойством для факторов роста в ткани ЩЖ. На фоне массовой йодопрофилактики крупные коллоидные узлы могут приобретать черты автономности, и по-

степенно формируется токсическая аденома ЩЖ. Аденома работает автономно, т.е. не зависит от регулирующего влияния ТТГ, что постепенно приводит к манифестному тиреотоксикозу. У таких пациентов проводится курс антитиреоидной терапии до достижения эутиреоза с последующим оперативным лечением (гемитиреоидэктомия).

Рак ЩЖ встречается в 4-5% узловых образований [1, 2]. Существует 6 гистологических типов рака ЩЖ: папиллярный, фолликулярный, медуллярный, гюртлеклеточный, низкодифференцированный и анапластический. Высокодифференцированные раки ЩЖ (папиллярный и фолликулярный) имеют хороший прогноз. Папиллярный рак, как правило, метастазирует в шейные лимфоузлы и легкие. В таком случае оперативное удаление ЩЖ сочетается с лимфодиссекцией, что зависит от стадии заболевания. Смертность при папиллярной карциноме ЩЖ невелика. Цитологическое заключение «фолликулярная опухоль» означает, что морфолог не может исключить фолликулярный рак ЩЖ. Возможности цитологической диагностики ограничены. Диагноз фолликулярного рака ЩЖ ставится по наличию инвазии в окружающие ткани, поэтому необходимо гистологическое исследование. В таком случае проводится гемитиреоидэктомия с диагностической целью. В случае подтверждения фолликулярного рака ЩЖ больной оперируется повторно (тиреоидэктомия).

При пальпаторном обнаружении или подозрении на наличие узла в ЩЖ выполняется УЗИ ЩЖ. С целью унифицированной оценки риска злокачественности узлового образования ЩЖ по данным УЗИ в настоящее время используется классификация TI-RADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System (рис. 9).

УЗИ-заключение «TI-RADS 1-2» не подразумевает дальнейшей тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) и оперативного лечения. При наличии заключения «TI-RADS 3-5» показано проведение ТАБ и решение вопроса об оперативном лечении. После операции больной получает заместительную, иногда супрессивную, терапию левотироксином. В качестве маркера возможного метастазирования используется уровень тиреоглобулина. В ложе щитовидной железы ткань не лоцируется, таблетированный препарат левотироксина содержит только человеческий синтетический T_4.

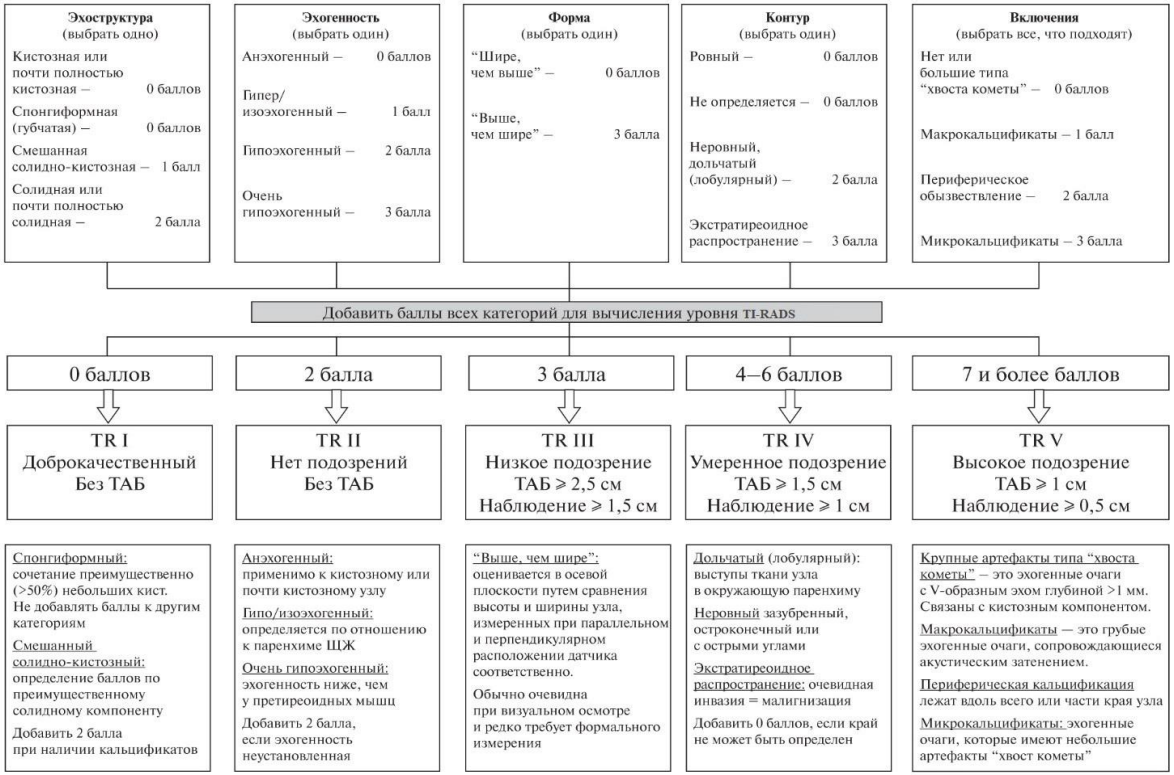

Рис. 9. Схема TI-RADS

Таким образом, выявление высокого уровня тиреоглобулина свидетельствует о появлении метастазов рака ЩЖ и является показанием к проведению радиойодтерапии.

По современным рекомендациям пациентам с узловыми образованиями показано определение уровня кальцитонина для исключения медуллярного рака ЩЖ – злокачественного новообразования из С-клеток щитовидной железы, которые секретируют кальцитонин. Медуллярный рак ЩЖ может быть компонентом синдрома множественной эндокринной неоплазии. Раннее хирургическое лечение медуллярного рака ЩЖ определяет прогноз.

Анапластический рак ЩЖ – самая злокачественная форма рака ЩЖ, характеризующаяся быстрым ростом и ранним метастазированием в легкие, печень, кости, мозг, а также прорастанием в окружающие ткани. Диагноз анапластического рака ЩЖ подтверждается по результатам ТАБ. Лечение заключается в экстирпации ЩЖ (если возможно), однако выживаемость при данной форме рака ЩЖ обычно не превышает 1 года.

Контрольные вопросы

1. 44-летная женщина обратилась в клинику с жалобами на приступы сердцебиения и чувство жара, длящиеся несколько минут. Приступы возникают спонтанно и не сопровождаются дискомфортом или болями за грудиной. При осмотре выявлен тремор рук. Пульс 84 уд/мин, ритмичный. В остальном без особенностей.

Лабораторные исследования	
$свТ_4$	20,2 пмоль/л (11,5-22,7)
ТТГ	0,18 мМЕ/л (0,1-4,0)
Антитела к рецептору ТТГ	Отрицательные

Выберите наиболее подходящий вариант лечения:

А. Начать лечение тиамазолом
Б. Начать монотерапию β-блокаторами
В. Наблюдение за тиреоидным статусом в динамике
Г. Провести РЙТ
Д. Выполнить сцинтиграфию ЩЖ

2. Женщина 63 лет обратилась к терапевту с жалобами на учащенное сердцебиение и немотивированное снижение веса. В анамнезе – фибрилляция предсердия (ФП), трудно поддающаяся коррекции антиаритмическими препаратами. Пациентка получает бисопролол и амиодарон. При осмотре выявлен тремор рук. Глазные симптомы отрицательные. Зафиксирована ФП с ЧСЖ 90-100 уд./мин.

Лабораторные и инструментальные исследования	
ТТГ	<0,01 мМЕ/л (0,4-4,0)
$свТ_4$	29,9 пмоль/л (11,5-22,7)
Антитела к рецептору ТТГ	Отрицательные

Какой вариант лечения лучше выбрать в данной клинической ситуации?

А. Тиамазол
Б. Преднизолон
В. РЙТ
Г. Прекратить прием амиодарона
Д. Субтотальная резекция ЩЖ

3. Пациентка 43 лет пришла на плановый осмотр эндокринолога через 2 месяца после РЙТ по поводу болезни Грейвса. Предъявляет жалобы на слабость и отсутствие аппетита. При осмотре пульс 80 уд/мин, ритмичный. Глазные симптомы отрицательные.

Лабораторные исследования		
$свT_4$	22,5 пмоль/л	(11,5-22,7)
$свT_3$	6,2 пмоль/л	(3,5-6,5)
ТТГ	0,05 мМЕ/л	(0,4-4,0)

Какой вариант лечения лучше выбрать в данной клинической ситуации?

А. Тиамазол
Б. Пропранолол
В. Пропилтиоурацил
Г. Провести второй раз РЙТ
Д. Повторная оценка тиреоидного статуса через 8-12 недель

4. Пациентке 25 лет впервые было выполнено УЗИ щитовидной железы в плановом порядке, по результатам которого был выявлен узел 7 мм в диаметре. В анамнезе нет указаний на облучение области шеи или семейную историю рака щитовидной железы. При осмотре визуально и пальпаторно ЩЖ не увеличена, также не пальпируются шейные лимфоузлы.

Лабораторные исследования	
$свT_4$	15,3 пмоль/л (11,5-22,7)
ТТГ	2,5 мМЕ/л (0,4-4,0)

Какой вариант лечения лучше выбрать в данной клинической ситуации?

А. Наблюдение в условиях первичного звена
Б. Определение тиреоглобулина
В. Направить на плановую ТАБ
Г. Экстренное направление на ТАБ

5. 35-летняя женщина обратилась к терапевту с жалобами на усиливающуюся тревожность, сердцебиение, потерю веса и нерегулярный менструальный цикл. При осмотре выявлен двусторонний тремор, проптоз и пальпируемый зоб.

Лабораторные исследования	
свT_4	27,2 пмоль/л (11,5-22,7)
ТТГ	<0,01 мМЕ/л (0,4-4,0)
Антитела к рецептору ТТГ	Положительные
Антитела к ТПО	Положительные

У какого процента пациентов с болезнью Грейвса выявляются положительные АТ-ТПО?

А. <5%
Б. 15-20%
В. 40-50%
Г. 70-80%
Д. 95-100%

Правильные ответы

1. В). Пациентов со сниженным уровнем ТТГ можно разделить на две подгруппы: с супрессированным ТТГ (ТТГ <0,1 мМЕ/л) и с низким ТТГ (0,1-0,4 мМЕ/л). Ухудшение до манифестного тиреотоксикоза чаще происходит у пациентов с супрессированным ТТГ по сравнению с пациентами с низким ТТГ. Тактика в данном случае включает в себя:
   1. Повторную оценку тиреоидного статуса: анализы на ТТГ, свT_3, свT_4 через 2-6 недель у пациентов с высоким риском осложнений (например, с фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, остеопорозом) или же через 3-6 месяцев у пациентов без факторов риска.
   2. Установление причины снижения ТТГ: стойкий низкий/супрессированный уровень ТТГ может быть связан с токсической аденомой ЩЖ/многоузловым токсическим зобом, а также болезнью Грейвса. Антитела к рецептору ТТГ и сцинтиграфия ЩЖ являются полезными исследованиями, которые могут помочь установить диагноз.
   3. Оценку сопутствующих заболеваний: субклинический тиреотоксикоз связан с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертностью, а также риском развития остеопороза.
   4. Лечение: при снижении уровня ТТГ <0,1 мМЕ/л необходимо рассмотреть необходимость начала терапии тиреостатиками.

2. Б). Объяснение представлено в таблице 2 (см. стр.23).

3. Д). Эффект после РЙТ наступает через 4 недели – 6 месяцев. У более чем 80% пациентов через 3-4 месяцев после РЙТ развивается гипотиреоз. Снижение уровня свT_4 является точным маркером для начала заместительной терапии левотироксином. Предполагать неэффективность РЙТ можно не ранее, чем через 6 месяцев. После РЙТ может потребоваться назначение тиреостатиков и/или β-блокаторов, если у пациента развивается манифестный тиреотоксикоз. Вариант проведения повторной РЙТ может рассматриваться только через 6 мес. после первой РЙТ.
4. А). Узлы ЩЖ в большинстве случаев являются доброкачественными и выявляются в 3-7% случаев при пальпации ЩЖ. Небольшие узлы (до 1 см) выявляются у 70% здоровой популяции по результатам УЗИ.

Критерии направления на тонкоигольную аспирационную биопсию узла щитовидной железы

<table>
<tr><th>Наблюдение</th><th>Плановое направление на ТАБ</th><th>Экстренное направление на ТАБ</th><th>ТАБ в день обращения</th></tr>
<tr><td>Узел ЩЖ или зоб, которые не увеличиваются в размерах (без факторов риска рака ЩЖ)</td><td>Изменения в тиреоидном статусе</td><td>Внезапно возникшая осиплость голоса и/или увеличение шейных лимфоузлов</td><td>Стридор</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Непальпируемый узел ЩЖ <1 см (случайно выявленный по УЗИ)</td><td>Внезапно возникшая боль в области узла</td><td rowspan="2">Быстрое увеличение (течение недель)</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>Постепенно увеличение (в течение месяцев)</td></tr>
</table>

5. Г.) Выявляемость положительных антител к ТПО при различных состояниях:

Клинический статус	**% пациентов с положительными антителами к ТПО**
Тиреоидит Хашимото (АИТ)	90-95%
Болезнь Грейвса	70-80%
Здоровые лица	10-15%

Литература

1. Бельцевич, Д.Г. Клинические рекомендации по дифференцированному раку щитовидной железы / Д. Г. Бельцевич [и др.] // Российская ассоциация эндокринологов. – 2020.
2. Бельцевич, Д.Г. Клинические рекомендации по медуллярному раку щитовидной железы / Д. Г. Бельцевич [и др.] // Российская ассоциация эндокринологов. – 2020.
3. Благосклонная, Я.В. Эндокринология : учебник для мед. вузов / Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто, А. Ю. Бабенко. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб. : СпецЛит, 2012. – 421 с.
4. Дедов, И.И. Клинические рекомендации по гипотиреозу / И. И. Дедов [и др.] // Российская ассоциация эндокринологов. – 2021.
5. Дедов, И. И. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1112 с. – ISBN 978-5-9704-6751-0. – Текст : электронный // URL : https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970467510.html.
6. Кеттайл, В. М. Патофизиология эндокринной системы : пер. с англ. / В. М. Кеттайл, Р. А. Арки. – М.: БИНОМ, 2001. – 81 с.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом / Е. А. Трошина и [др.] // Российская ассоциация эндокринологов. – 2021.
8. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы / Е. Н. Гринева [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2020. – Т. 16. – №. 2. – С. 12-24.
9. Рациональная эндокринологическая практика / В. В. Фадеев [и др.] // Проект компании «Такеда». Семинар для эндокринологов и эндокринных хирургов. – 2013. – С.16.
10. Braverman, L.E. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text / L. E. Braverman, D. Cooper. – 11th Ed. – Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2020.

Подписано в печать 13.12.22. Усл. печ. л. 2,5.
Формат 60×84 1/16. Тираж 300 (1-й завод – 50 экз.). Заказ № 164/22.
197022, Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6/8.
РИЦ ПСПбГМУ