

## БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА И БЕРЕМЕННОСТЬ

М. В. Алташина, Е. А. Трошина, Н. Ю. Свириденко, Н. В. Латкина

ФГБУ эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

*Тиреотоксикоз — клинический синдром, обусловленный негативным влиянием стойкого избытка тиреоидных гормонов на организм. Основная причина тиреотоксикоза у пациентов молодого и среднего возраста — болезнь Грейвса. В России в качестве первичного метода лечения этого заболевания наиболее часто используют терапию тиреостатическими препаратами, при этом опыт отечественной эндокринологии и данные зарубежных авторов показывают, что примерно в 70% случаев лечение при болезни Грейвса должно быть радикальным. Особое внимание при выборе метода лечения следует уделять молодым пациенткам, планирующим беременность. Болезнь Грейвса, развившаяся до беременности, является противопоказанием к ее планированию, так как несет большой риск ее прерывания и осложнений и требует строгой контрацепции.*

*Представлено клиническое наблюдение. Пациентки 27 лет с болезнью Грейвса, планировавшая беременность, неоправданно длительно находилась на консервативной терапии; описано лечение тиреотоксикоза во время беременности и в послеродовом периоде.*

*Ключевые слова:* синдром тиреотоксикоза, болезнь Грейвса, тиреостатики

### GRAVES' DISEASE AND PREGNANCY

M.V. Altashina, E.A. Troshina, N.Yu. Sviridenko, N.V. Latkina

Endocrinological Research Centre, Moscow

*Thyrotoxicosis is a clinical syndrome related to the negative influence of excess thyroid hormones. Its main cause in young and mid-aged patients is Graves' disease. Therapy with thyrostatic medications are most frequently used in this country as the primary method for the treatment of this disease. The experience of both Russian and foreign authors indicate that 70% of Graves' disease cases require radical treatment. Special caution is needed in the choice of therapies for young women planning pregnancy. Graves' disease developing prior to pregnancy is a contraindication for it because of high risk of its interruption and complications. Such women should be recommended careful contraception. A 27-year old patient with Graves' disease is described who planned pregnancy and received conservative therapy for an unnecessary long time. Therapy of thyrotoxicosis during pregnancy and after it is described.*

*Key words:* thyrotoxicosis, Graves' disease, thyrostatics

Тиреотоксикоз — клинический синдром, обусловленный негативным влиянием стойкого избытка тиреоидных гормонов на организм. Основная причина тиреотоксикоза у пациентов молодого и среднего возраста — болезнь Грейвса (БГ), а у лиц пожилого возраста, проживающих в йоддефицитных регионах, — функциональная автономия щитовидной железы [1]. БГ — аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), которые стимулируют синтез гормонов щитовидной железы и развитие тиреотоксикоза. В некоторых случаях тиреотоксикоз развивается во время беременности на фоне повышения содержания хорионического гонадотропина, имеющего структурное сходство с ТТГ и обладающего сродством к его рецепторам. У 2—3% беременных в I триместре беременности на фоне высоких концентраций хорионического гонадотропина развивается так называемый гестационный тиреотоксикоз, который имеет транзиторный характер и обычно протекает легче, чем тиреотоксикоз, вызванный БГ, но в ряде (1—2%) случаев может потребовать проведения дифференциальной диагностики [1, 4].

В настоящее время существует 3 метода лечения при БГ: консервативное, хирургическое и терапия радиоактивным йодом. В России в качестве первичного метода лечения наиболее часто используют терапию тиреостатическими препаратами, при этом опыт отечественной эндокринологии и данные зарубежных авторов показывают, что при БГ примерно в 70% случаев лечение должно быть радикальным [3]. Особое внимание при выборе метода лечения следует уделять молодым пациенткам, планирующим беременность. БГ, развившаяся до беременности, является противопоказанием к ее планиро-

ванию, так как сопряжена с большим риском ее прерывания и осложнений и требует строгой контрацепции. Если беременность все же наступила, ее не прерывают и продолжают на фоне проведения тиреостатической терапии. При этом доза тиреостатических препаратов по возможности не должна превышать 20 мг тирозола или 200 мг пропицила. Уровень и свободного тироксина ( $T_4$ ) и трийод тироксина ( $T_3$ ) следует поддерживать на верхней границе нормы или незначительно выше нормы, а уровень ТТГ — на нижней границе нормы или ниже нормы. Схема «блокируй и замещай» противопоказана, поскольку тиреостатик при этом назначают в большей дозе, что сопряжено с риском формирования зоба и гипотиреоза у плода [1, 4].

Приводим клиническое.

Пациентка С., 27 лет, считает себя больной с ноября 2007 г., когда впервые появились сердцебиение, одышка при ходьбе; увеличился размер шеи, уменьшилась масса тела на 10 кг без изменения образа жизни и питания. При обследовании по месту жительства в феврале 2008 г.: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма — в пределах нормы; в анализе крови на гормоны — ТТГ 0,000 мМЕ/л (0,25—3,5),  $T_4$  50,6 пмоль/л (9—20),  $T_3$  17,5 пмоль/л (2,5—5,5), антитела к тиреоидной пероксидазе 44,9 МЕ/мл (1,6—19), на ЭКГ ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 в минуту. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) объем щитовидной железы 124,6 мл, структура неоднородная, эхогенность снижена, васкуляризация усилена. Диагностирован диффузный токсический зоб, назначен тирозол 30 мг/сут, обзидан 60 мг/сут. На фоне лечения самочувствие пациентки улучшилось, исчезла одышка, частота пульса пришла в норму, стала

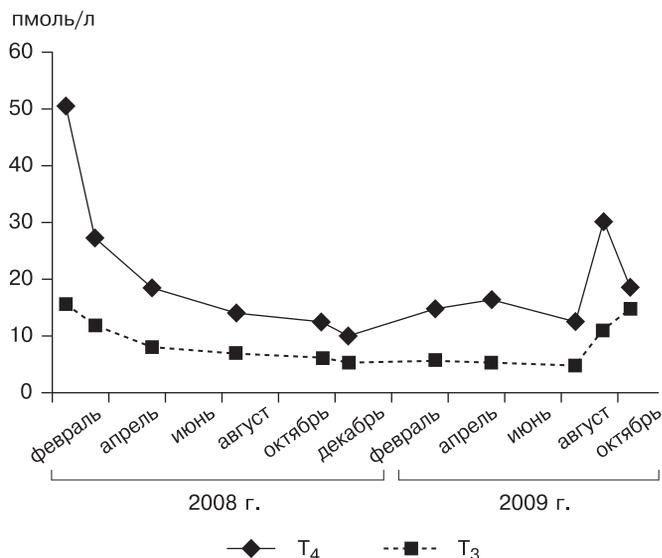


Рис. 1. Динамика лабораторных показателей за 2008—2009 гг.

увеличиваться масса тела. В декабре 2008 г. назначена терапия по схеме «блокируй и замещай»: тирозол 30 мг/сут, L-тироксин 50 мкг/сут; в августе 2009 г. доза тирозола уменьшена до 5 мг/сут. Однако уже в сентябре у пациентки развился рецидив тиреотоксикоза, в связи с чем доза тирозола увеличена до 30 мг/сут, L-тироксин отменен.

На протяжении всего времени лечения пациентка регулярно контролировала концентрации ТТГ, Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> в крови. Результаты представлены на рис. 1.

Концентрация Т<sub>3</sub> на фоне приема тиреостатиков оставалась повышенной или на уровне верхней границе нормы; концентрация Т<sub>4</sub> быстро пришла в норму. На рис. 1 не отображена динамика содержания ТТГ в связи с тем, что на протяжении всего периода лечения концентрация ТТГ в крови или не определялась, или приближалась к нулевым значениям. Таким образом, несмотря на постоянный прием тиреостатических препаратов, достичь полной компенсации тиреотоксикоза не удалось.

В октябре 2009 г. у пациентки была выявлена беременность сроком 4 нед, в связи с чем тирозол был заменен на пропицил в дозе 200 мг/сут.

В ноябре 2009 г. для обследования пациентка была госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ.

При осмотре общее состояние удовлетворительное, конституция нормостеническая. Рост 167 см, масса тела 74 кг, индекс массы тела 26,5 кг/м<sup>2</sup>. Температура тела 36,5° С.



Рис. 3. Фотография пациентки. Обращает на себя внимание утолщение, деформация шеи.

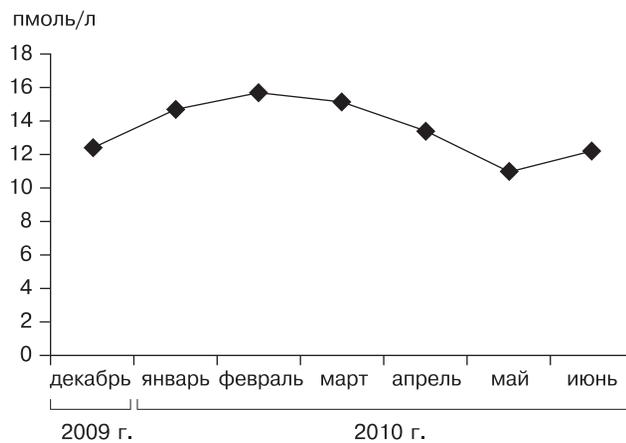


Рис. 2. Динамика концентрации Т<sub>4</sub> с декабря 2009 г. по июнь 2010 г.

Щитовидная железа увеличена, деформирует контур шеи, плотной консистенции, неоднородная, безболезненная при пальпации. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, ЧСС 90 в минуту, артериальное давление 100/70 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Пациентка предъявляла жалобы на болезненное учащенное мочеиспускание.

При обследовании в общем анализе крови отмечалось повышение СОЭ — 60 мм/ч, в общем анализе мочи — увеличение количества лейкоцитов до 500 в 1 мкл, в анализе мочи по Нечипоренко лейкоцитов 35 000 в 1 мл, эритроцитов 1000 в 1 мл; показатели биохимического анализа крови, коагулограммы — в пределах нормы. Анализ крови на гормоны: ТТГ 0,000 мМЕ/л (0,25—3,5), Т<sub>4</sub> 12,1 пмоль/л (9—20), Т<sub>3</sub> 15,7 пмоль/л (2,5—5,5). На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС 110 в минуту. При УЗИ объем щитовидной железы 112,1 мл, структура диффузно неоднородная, определяется выраженная «слоистость» и «дольчатость» ткани, эхогенность снижена. При цветном доплеровском картировании — значительно усиленная васкуляризация. При УЗИ органов малого таза — беременность 8 нед. Пациентка также была проконсультирована урологом, диагностирован острый цистит, назначен монурал по 1 пакетику на ночь после мочеиспускания однократно с повторной сдачей анализа мочи по Нечипоренко (в анализе от 16.11 показатели в пределах нормы).

После обследования был поставлен диагноз: диффузный токсический зоб (II степень по ВОЗ); тиреотоксикоз средней степени тяжести в стадии субкомпенсации; беременность 8 нед.

Рекомендован прием пропицила в дозе 100 мг/сут (50 мг утром, 50 мг вечером). В последующие месяцы проводился регулярный контроль концентрации Т<sub>4</sub> в крови, на основании результатов корректировалась доза пропицила (рис. 2). В декабре 2009 г. доза пропицила была уменьшена до 50 мг/сут, в январе 2010 г. — до 25 мг/сут; в мае прием тиреостатика отменен.

В июне 2010 г. произошли роды в срок, через естественные родовые пути; масса тела и длина ребенка в пределах нормы. В течение 2 мес пациентка кормила грудью, тиреостатические препараты не принимала. В августе 2010 г. развился рецидив тиреотоксикоза, у пациентки появились жалобы на слабость, плаксивость,

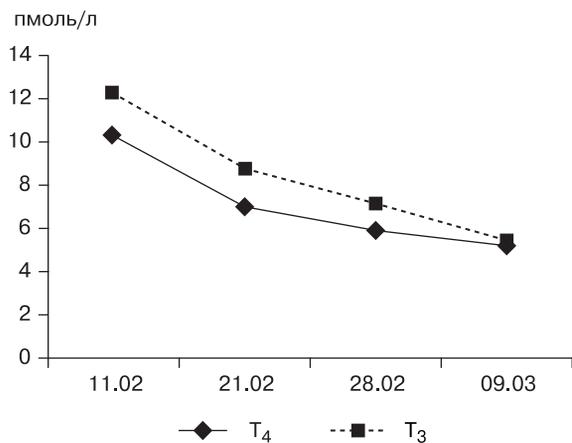


Рис. 6. Динамика лабораторных показателей за февраль – март 2011 г.

сердцебиение в покое до 120 в минуту, произошло резкое увеличение щитовидной железы. Гормональный анализ крови: ТТГ 0 мМЕ/л (0,25—3,5), св. Т<sub>4</sub> 67,3 пмоль/л (9—20 пмоль/л), Т<sub>3</sub> 18 пмоль/л (2,5—5,5 пмоль/л). Был возобновлен прием пропицила в дозе 300 мг, симптомы тиреотоксикоза стали менее выраженными, однако сохранялась тахикардия и слабость. Ребенок переведен на искусственное вскармливание.

В связи с неэффективностью тиреостатической терапии пациентке было рекомендовано хирургическое лечение. В феврале 2011 г. пациентка повторно госпитализирована в отделение ФГБУ ЭНЦ для проведения хирургического лечения.

При осмотре рост 167 см, масса тела 76 кг, индекс массы тела 27,2 кг/м<sup>2</sup>. Щитовидная железа значительно увеличена, деформирует контур шеи, плотной консистенции (рис. 3). В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, ЧСС 100 в минуту, артериальное давление 110/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах.

При обследовании показатели общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы в пределах нормы; ТТГ 0,001 мМЕ/л (0,25—3,5), Т<sub>4</sub> 8,5 пмоль/л (9—20 пмоль/л), Т<sub>3</sub> 8,9 пмоль/л (2,5—5,5 пмоль/л). На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС 120 в минуту. При УЗИ объем щитовидной железы 192,4 мл, структура диффузно неоднородная, пониженной эхогенности, в правой доле — гипозоногенное образование без четких контуров, размером 1,8 × 1,2 × 1,0 см. При ЦДК — умеренно усиленная васкуляризация.

При компьютерной томографии органов шеи размер правой доли щитовидной железы 10,5 × 5 × 4,3 см, нижний контур заходит на 0,5 см за верхний край яремной вырезки. Размер левой доли 11 × 3,8 × 4,5 см, нижний

контур заходит на 0,3 см за верхний край яремной вырезки. Толщина перешейка до 1,8 см. Ткань железы диффузно неоднородной структуры (плотность 45—50 Н). Трахея сужена на уровне тел позвонков С<sub>v</sub>—С<sub>уr</sub>, не смещена. Пищевод не сужен, не смещен (рис. 4 и 5, см. вклейку). При осмотре пациентки офтальмологом патологии не выявлено.

В связи с неэффективностью консервативного лечения тиреотоксикоза и большим объемом щитовидной железы пациентке было рекомендовано хирургическое лечение. В рамках предоперационной подготовки для нормализации уровня Т<sub>3</sub> был назначен пропицил в дозе 600 мг/сут, на фоне чего лишь через месяц достигнута компенсация тиреотоксикоза (рис. 6).

17.03.11 пациентке выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия. Масса удаленной щитовидной железы составила 250 г (рис. 7).

В послеоперационном периоде у пациентки отмечалась охриплость голоса, неэффективность кашлевого толчка. Симптом Хвостека был отрицательным с обеих сторон. Содержание ионизированного кальция составляло 1,07 ммоль/л (1,03—1,29 ммоль/л). Швы сняты на 8-е сутки после операции. Пациентка была выписана на 11-е сутки после операции в относительно удовлетворительном состоянии на фоне приема эутирокса в дозе 100 мкг/сут (с последующим контролем уровня ТТГ через 2 мес), препарата кальция (кальций Д<sub>3</sub> Никомед) по 1 таблетке 2 раза в сутки, этальфа по 1 мкг 2 раза в сутки.

## Результаты и обсуждение

Особенностью приведенного клинического наблюдения является неоправданно длительное консервативное лечение тиреостатиками при БГ у пациентки с исходно большим объемом щитовидной железы (124 мл) без тенденции к уменьшению ее размера. За 1,5 года консервативной терапии достичь полной компенсации тиреотоксикоза не удалось (на протяжении всего периода лечения уровень ТТГ оставался ниже нормы), при попытке снижения дозы тиреостатиков развился рецидив заболевания. Кроме того, пациентку не информировали должным образом о необходимости контрацепции на время приема тиреостатических препаратов, и наступила беременность. Лишь вовремя проведенное изменение дозы тиреостатика и строгий медицинский контроль с отменой препарата в III триместре обеспечили благополучный исход беременности. Через 2 мес после родов, как и ожидалось, развился рецидив тиреотоксикоза с резким увеличением объема щитовидной железы, что потребовало длительного (в течение 7 мес) приема пропицила в дозе сначала 300 мг, затем 600 мг. Пациентка была прооперирована, однако за счет большого размера щитовидной железы (объем 250 мл) вмешательство сопровождалось техническими сложностями, которых можно было бы избежать, избрав хирургический метод лечения в качестве первичного.

## Сведения об авторах:

Эндокринологический научный центр, Москва

Отделение терапии с группой ожирения

Алташина Марина Викторовна — клин. ординатор.

Трошина Екатерина Анатольевна — д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием; e-mail: troshina@inbox.ru

Свириденко Наталья Юрьевна — д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник.

Латкина Нона Вадимовна — канд. мед. наук, хирург-эндокринолог.

## ЛИТЕРАТУРА.

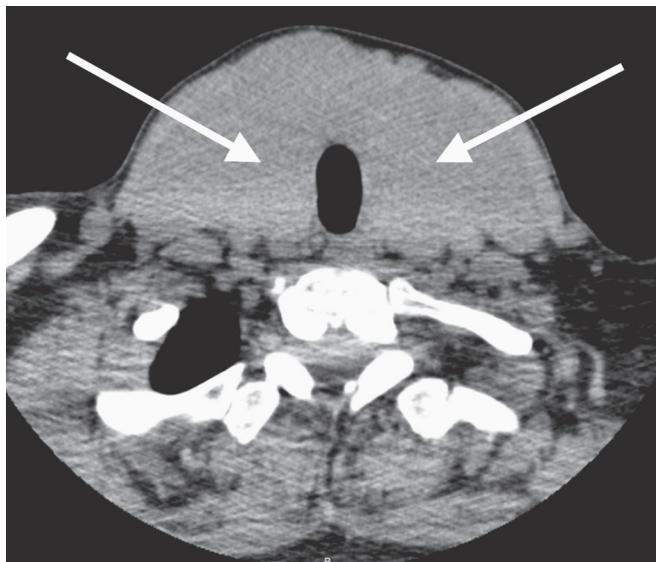
1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. (ред.) Эндокринология: Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 95—97, 117—120, 646—651, 690—702.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. (ред.) Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009; 186—196.

3. Трошина Е. А. Consilium Medicum. Эндокринология 2010; 12: 64—68.

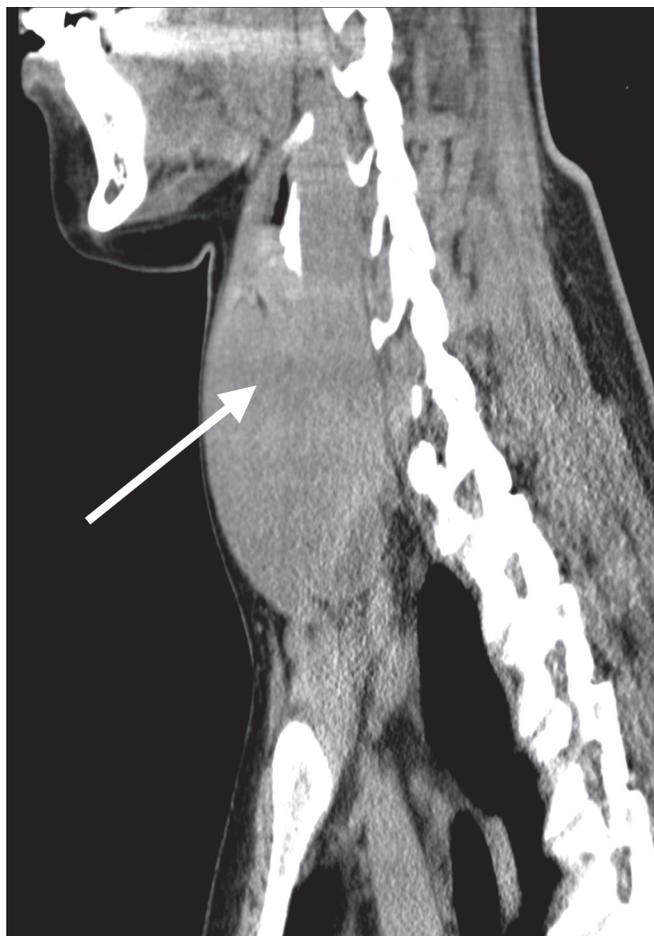
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Щитовидная железа и ее заболевания. М.; 2009. 85—99.

Поступила 12.10.11

*К ст. Алташиной*



*Рис. 4. Компьютерная томограмма органов шеи, поперечный срез (стрелками указана щитовидная железа).*



*Рис. 5. Компьютерная томограмма органов шеи, сагиттальный срез. Стрелкой указана щитовидная железа.*



*Рис. 7. На фотографии – правая и левая доли щитовидной железы, обращает на себя внимание расширенная, разветвленная венозная сеть (указана стрелкой).*