Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и консервативное лечение (лекция для врачей)

Е.А.Трошина
ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России

Тиреотоксикоз – клинический синдром, обусловленный негативным влиянием стойкого избытка тиреоидных гормонов на организм. Болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб и гипертиреоидная фаза хронического аутоиммунного тиреоидита – наиболее частые причины тиреотоксикоза, требующие проведения дифференциальной диагностики. Кроме того, следует помнить и о наличии транзиторного гипертиреоза во время беременности, физиологического состояния, не требующего инициации терапии.

В статье приводится обзор этиологии, клинической картины, дифференциальной диагностики и подходов к консервативному лечению тиреотоксикоза.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, тиамазол, Тирозол.

Thyrotoxicosis. Differential diagnosis and non-surgical treatment (lecture to physicians)

E.A.Troshina
Clinical Endocrinology Institute of ESC, Moscow

Thyrotoxicosis is a clinical syndrome caused by the negative impact of persistent excess of thyroid hormones on the body. Graves' disease, toxic multinodular goiter and hyperthyroid phase of chronic autoimmune thyroiditis are known to be the most common causes of hyperthyroidism, so differential diagnosis is required. In addition, it should be mentioned that transient hyperthyroidism during pregnancy might developed, but in this case it should be recognized as physiological state, which does not need any treatment.

The paper reviews etiology, clinical features, differential diagnosis and approaches to the non-surgical treatment of thyrotoxicosis.

Keywords: thyrotoxicosis, thiamazole, Thyrozol.

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) широко распространены во всем мире. Например, в крупном популяционном викгемском исследовании, результаты которого были опубликованы Tunbridge et al. в 1977 г., было показано, что тиреотоксикоз и гипотиреоз встречаются, по крайней мере, у 2% женщин и у 0,2% мужчин, проживающих в Великобритании. За 20 лет наблюдения частота возникновения тиреотоксикоза у женщин в среднем составила 0,8 случая на 1000 человек в год.

Наиболее грозными осложнениями длительного некомпенсированного тиреотоксикоза являются сердечно-сосудистые, в первую очередь, нарушения ритма сердца. Несмотря на возможность успешного лечения, влияние тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему остается ключевой важнейшей проблемой, как при выявлении заболевания щитовидной железы, так и во время его лечения. Кроме того, появляется все больше и больше доказательств в пользу отдаленных последствий тиреотоксикоза и его терапии на поздние сердечно-сосудистые осложнения и смертность. Таким образом, своевременное лечение тиреотоксикоза – важнейшая задача клинической эндокринологии.

Тиреотоксикоз – клинический синдром, обусловленный негативным влиянием стойкого избытка тиреоидных гормонов на организм.

Причины тиреотоксикоза

Гиперфункция ЩЖ:

- Болезнь Грейвса-Базедова (ДТЗ)
- Многоузловой токсический зоб
- Токсическая аденома ЩЖ
- ТТГ-секретирующая аденома гипофиза
- Избирательная резистентность гипофиза к гормонам ЩЖ
- Пузырный занос и хорионкарцинома
- Гестационный тиреотоксикоз

Разрушение ЩЖ (пассивное поступление тиреоидных гормонов в кровь)

- Острый тиреоидит (редко)
- Подострый тиреоидит де Кервена (тиреотоксическая стадия)
- Хронический аутоиммунный тиреоидит (редко)

Прочие:

- Передозировка тиреоидных гормонов
- Т4- и Т3-секретирующая тератома яичника (яичниковая струма)
- Метастазы рака ЩЖ

Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб), многоузловой токсический зоб (функциональная автономия щитовидной железы) и гипертиреоидная фаза хронического аутоиммунного тироидита – наиболее частые причины тиротоксикоза, требущие проведения дифференциальной диагностики. Кроме того, следует помнить и о наличии транзиторного гипертиреоза во время беременности, физиологического состояния, не требующего инициации терапии.

Болезнь Грейвса – это аутоиммунное заболевание, для которого характерно:

- лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ, выработка стимулирующих аутоантител к рецептору ТТГ;
- постоянная и автономная стимуляция ЩЖ аутоантителами к рецептору ТТГ;
- аутоиммунный гипертиреоз, семейная предрасположенность и возможность наличия других аутоиммунных заболеваний.

Сведения об авторе:
Трошина Екатерина Анатольевна – д.м.н., профессор, врач высшей категории, зав. отделением терапии ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России

Таблица 1. Дифференциальная диагностика болезни Грейвса и функциональной автономии ЩЖ

Заболевание	Проявление заболевания
Болезнь Грейвса	Функциональная автономия ЩЖ
Аутоиммунное заболевание	Йододефицитное заболевание/мутация гена рецептора ТТГ
Чаще диффузное увеличение ЩЖ, в 10% зоб отсутствует	Чаще многоузловой зоб
Молодой возраст (20 40 лет)	Возрастная группа старше 45–50 лет
Короткий анамнез	Длительный анамнез эутиреоидного зоба
Клинически явная эндокринная офтальмопатия в 50% случаев	Не бывает эндокринной офтальмопатии
Часто манифестная клиника	Стертое течение, субклинические формы
В большинстве случаев выделяют антитела к ткани ЩЖ (наиболее чувствительные и специфичные АТ к рецептору ТТГ)	антитела к ткани ЩЖ отсутствуют
Диффузное усиление захвата ^{99}mTc при сцинтиграфии ЩЖ	Очаги повышенного накопления ^{99}mTc («горячие» узлы)
Стойкая ремиссия после консервативной терапии у 30% пациентов	Тиреостатическая терапия только купирует тиреотоксикоз на время приема препаратов, бесперспективна для стойкой ремиссии

Таблица 2. Дифференциальная диагностика транзиторного гипертиреоза беременных и тиреотоксикоза вследствие заболеваний щитовидной железы

Транзиторный гипертиреоз	Тиреотоксикоз
На ранних сроках беременности	На любых сроках беременности
Не повышены титры антител к ЩЖ	Высокие титры антител к рецептору ТТГ, ТПО, ТГ (нет при МУТЗ)
Структура ЩЖ в норме	Снижение эхогенности ткани ЩЖ при УЗИ или узлы в ЩЖ
Значительное повышение ХГЧ в крови (более 100 000 ЕД/л) при умеренно измененных Т4 и ТТГ	Значительное изменение Т4 и ТТГ при обычном для срока беременности ХГЧ

Функциональная автономия щитовидной железы – это повышенная продукция тироидных гормонов, не зависящая от регуляторного влияния тиреотропного гормона (ТТГ).

В условиях хронической гиперстимуляции щитовидной железы при длительном дефиците йода, в тироцитах с наибольшим пролиферогенным потенциалом накапливаются соматические активирующие мутации, ведущие к автономному функционированию фолликулярных клеток железы. Такие автономно функционирующие тиреоциты могут быть рассеяны по всей железе, что клинически проявляется диссеминированной ее автономией. Но чаще всего (примерно, в 80% случаев) они выявляются в активно пролиферирующих коллоидных узлах (узловой или многоузловой токсический зоб – крайняя степень проявления функциональной автономии). Клиническим проявлением функциональной автономии является тиреотоксикоз.

Процесс развития функциональной автономии длится годами и приводит к клиническим проявлениям функциональной автономии, в основном, у лиц старшей возрастной группы (после 45 лет). Напротив, диффузные формы зоба чаще встречаются у детей и подростков и лиц детородного возраста. На ранних стадиях развития функциональная автономия может ничем себя клинически не проявлять. У таких больных уровни тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) остаются в пределах нормы, но при сцинтиграфии щитовидной железы выявляются участки, активно поглощающие изотопы ^{131}I или Tc^{99}m («горячие» узлы). Такая автономия называется компенсированной. Если продукция тиреоидных гормонов автономными образованиями превышает физиологическую потребность, у больного разовьется тиреотоксикоз. Развитие функциональной автономии преимущественно у лиц пожилого возраста определяет клинические

Информация о препарате

ТИРОЗОЛ® (Мерк КГаА, Германия)
тиамазол
таблетки, таблетки п/о, 5 мг, 10 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
Антитиреоидный препарат, нарушает синтез гормонов щитовидной железы, блокируя фермент пероксидазу, участвующую в йодировании тиронина в щитовидной железе с образованием трийод- и тетрайодтиронина. Это свойство позволяет проводить симптоматическую терапию тиреотоксикоза, за исключением случаев развития тиреотоксикоза вследствие высвобождения гормонов после разрушения клеток щитовидной железы (после лечения радиоактивным йодом или при тиреоиодите). Не влияет на процесс высвобождения синтезированных тиронинов из фолликулов щитовидной железы. Этим объясняется латентный период различной продолжительности, который может предшествовать нормализации уровня Т3 и Т4 в плазме крови, т.е. улучшению клинической картины.
Снижает основной обмен, ускоряет выведение из щитовидной железы йодидов, повышает реципрокную активацию синтеза и выделения гипофизом тиреотропного гормона, что может сопровождаться некоторой гиперплазией щитовидной железы. Продолжительность действия однократно принятой дозы составляет почти 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ
- тиреотоксикоз;
- подготовка к хирургическому лечению тиреотоксикоза;
- подготовка к лечению тиреотоксикоза радиоактивным йодом;
- терапия в латентный период действия радиоактивного йода, проводится до начала действия радиоактивного йода (в течение 4–6 мес);
- в исключительных случаях – длительная поддерживающая терапия тиреотоксикоза, когда в связи с общим состоянием или по индивидуальным причинам невозможно выполнить радикальное лечение;
- профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств) при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе.

Разделы: Противопоказания, Способ применения и дозы, Побочные действия, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

особенности данного заболевания. Часто эти больные страдают сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, патологией пищеварительного тракта, неврологическими заболеваниями, что маскирует основную причину заболевания. Существующие методы визуализации позволяют установить наличие узлов с высоким захватом радиоактивного йода при пониженном захвате в остальной ткани щитовидной железы. Лечение функциональной автономии щитовидной железы радикальное, методом выбора является радиойд-терапия. В случае наличия компрессионного синдрома – показано оперативное лечение при условии предоперационной компенсации тиреотоксикоза тионамидами. Дифференциальная диагностика болезни Грейвса и функциональной автономии ЩЖ представлена в табл. 1.

Хронический аутоиммунный тироидит (АИТ) это аутоиммунное заболевание, для которого характерно:

- лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ, выработка блокирующих аутоантител к рецептору ТТГ;
- наличие фазы транзиторного гипертиреоза;
- стойкий аутоиммунный гипотиреоз, семейная предрасположенность и возможность наличия других аутоиммунных заболеваний.

Наибольшие трудности для дифференциальной диагностики представляет гипертиреоидная фаза хронического аутоиммунного тиреоидита. Обычно, тиреотоксикоз развивается в начале АИТ и продолжается не более 4–6 мес с последующим восстановлением функции щитовидной железы и дальнейшим развитием гипотиреоза. Симптомы тиреотоксикоза нередко носят субклинический характер. Классические антитиреоидные антитела (к ТГ и ТПО) определяются у 80–95% больных АИТ и больных болезнью Грейвса, что не позволяет использовать их для дифференциальной диагностики. УЗИ щитовидной железы также не дает абсолютных критериев для дифференциальной диагностики АИТа и болезни Грейвса. Более информативным методом при проведении дифференциальной диагностики является сцинтиграфия щитовидной железы. Поглощение радиоактивного изотопа при АИТ может быть нормальным, пониженным или повышенным, распределение изотопа неравномерным, что определяет «пеструю» сканограмму у этих больных с зонами повышенного и пониженного захвата. В том случае, если результаты обследования не позволяют уточнить диагноз, необходимо тщательно наблюдать за течением заболевания и ответом на проводимую терапию. Если симптомы тиреотоксикоза не выражены, следует ограничиться назначением β-блокаторов, препаратов седативного ряда. При более выраженной картине следует расценивать заболевание как болезнь Грейвса и проводить тиреостатическую терапию тионамидами в соответствии с принципами лечения, речь о которых пойдет ниже.

Транзиторный гипертиреоз беременных связан с значительным повышением уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в крови (данный гормон имеет структурное сходство с ТТГ). Транзиторный гипертиреоз не требует лечения, самостоятельно проходит к середине второго триместра беременности. Дифференциальная диагностика транзиторного гипертиреоза беременных и тиреотоксикоза вследствие заболеваний щитовидной железы (болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб) представлена в табл. 2.

ТИРОЗОЛ®
тиамазол
Оптимальный контроль тиреотоксикоза

Гасит огонь разрушения

- ТИРОЗОЛ® – ТИАМАЗОЛ, ПРОИЗВЕДЁННЫЙ В СООТВЕТСТВИИ СО СТАНДАРТАМИ GMP[1], РЕКОМЕНДОВАННЫМИ ВОЗ[2]
- ТИРОЗОЛ® 10 МГ – УНИКАЛЬНАЯ ДОЗИРОВКА ТИАМАЗОЛА, ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ КОЛИЧЕСТВО ПРИНИМАЕМЫХ ТАБЛЕТОК В 2 РАЗА
- ВЫБОР ДОЗИРОВОК ТИРОЗОЛА® 5 И 10 МГ ОБЕСПЕЧИВАЕТ УДОБСТВО ТЕРАПИИ
- ТИРОЗОЛ® РАЗРЕШЁН К ПРИМЕНЕНИЮ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Сокращённая информация по медицинскому применению. Торговое название: Тирозол®. Регистрационный номер: ПN№014893/01-31.07.08. **Международное непатентованное название:** тиамазол. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 5 мг и 10 мг. **Показания:** тиреотоксикоз; подготовка к хирургическому лечению тиреотоксикоза; подготовка к лечению тиреотоксикоза радиоактивным йодом; терапия в латентный период действия радиоактивного йода. Проводится до начала действия радиоактивного йода (в течение 4–6 месяцев); в исключительных случаях – длительная поддерживающая терапия тиреотоксикоза, когда в связи с общим состоянием или по индивидуальным причинам невозможно выполнить радикальное лечение; профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств) при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиамазолу, к производным тиомочевины или любому другому компоненту препарата; агранулоцитоз во время ранее проводившейся терапии карбимазолом или тиамазолом; гранулоцитопения (в том числе в анамнезе); холестаз перед началом лечения; терапия тиамазолом в комбинации с левотироксином во время беременности. Тирозол® содержит лактозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью** следует применять у больных с зобом очень больших размеров с сужением трахеи (только кратковременное лечение в период подготовки к операции), при печёночной недостаточности. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь. При тиреотоксикозе назначают 20–40 мг/сут препарата Тирозол® в течение 3–6 недель. После нормализации функции щитовидной железы (обычно через 3–8 недель) переходят на приём поддерживающей дозы 5–20 мг/сут. **Побочное действие:** очень часто: аллергические кожные реакции (зуд, покраснение, высыпания). Часто: медленно прогрессирующая артралгия без клинических признаков артрита. Нечасто: агранулоцитоз. **Полная информация в инструкции по применению.**

[1] Стандарты надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice). [2] Certificate No: DE-RPDA-111-D-12-4-0.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625 www.takeda.com.ru, www.thyronet.ru

Информация для специалистов здравоохранениния.
Дата выпуска рекламы: июль 2013 г.

Takeda

Консервативное лечение тиротоксикоза

Компенсация тиреотоксикоза – основная цель лечения при помощи тиреостатических средств. Консервативное лечение назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением, а также в отдельных группах пациентов в качестве базового длительного курса, который в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии. Длительная тиреостатическая терапия возможна только при условии готовности пациента следовать рекомендациям врача и при наличии доступной квалифицированной эндокринологической помощи.

К основным тиреостатическим средствам относятся препараты из группы тионамидов: тиамазол (например, Тирозол (Такеда)) и пропилтиоурацил (например, пропицил). Механизм действия тионамидов состоит в блокировании действия ключевого фермента – тиреоидной пероксидазы, в результате чего ингибируется синтез гормонов щитовидной железы, что, соответственно, приводит к устранению тиреотоксикоза.

Тионамиды в начале назначаются в относительно больших дозах: 30–40 мг (до 60 мг в отдельных случаях) тиамазола (в 1–2 приема) или ПТУ – 300 мг (в 3–4 приема). Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. В начале лечения разовые дозы принимают в течение дня в строго определенное время. Поддерживающую дозу следует принимать в один прием после завтрака.

На фоне такой терапии спустя 4–8 нед у большинства пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эутиреоидного состояния, первым лабораторным признаком которого является нормализация уровня свободного Т4. Уровень ТТГ, как правило, будет долго оставаться сниженным и достигнет нормальных значений не ранее, чем через 2–4 мес от начала терапии. Тиреостатическая терапия комбинируется с терапией β-адреноблокаторами. При тяжелом, длительном тиреотоксикозе и при наличии симптомов надпочечниковой недостаточности показано назначение глюкортикостероидов, например, преднизолона 10–15 мг/сут.

Если речь идет о лечении болезни Грейвса, то после нормализации уровня свободного Т4 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и, примерно через 2–3 нед, переходят на прием поддерживающей дозы (например, 10–15 мг Тирозола в день). Параллельно, начиная от момента нормализации уровня Т4 или несколько позже пациенту назначается левотироксин в дозе 50–100 мкг в день. Такая схема получила название «Блокируй и замещай» (не используется у беременных женщин, лечение должно проводиться исключительно антитиреоидными препаратами с применением минимальных доз со снятием препаратов при первой возможности, обычно с 4–6 мес беременности. Для лечения используют не более 300 мг пропицила или не более 20 мг Тирозола в сутки. Избыточные дозировки антитиреоидных препаратов могут вызвать гипотиреоз и зоб у плода).

Критерием адекватности терапии тиреотоксикоза является стойкое поддержание нормального уровня Т4 и ТТГ. Поддерживающая терапия продолжается от 12 до максимум 24 мес. На протяжении всего лечения у пациента с интервалом не менее чем 1 раз в месяц необходимо проводить определение уровня лейкоцитов и тромбоцитов, поскольку редким (0,06%), но наиболее опасным побочным эффектом тионамидов является агранулоцитоз.

После окончания курса лечения препараты отменяются; наиболее часто рецидив развивается в течение первого года после прекращения терапии. Определение антител к рецептору ТТГ может служить прогностическим признаком наступления/ненаступления рецидива болезни Грейвса. Значительно повышенный уровень антител к рецептору ТТГ, как правило, свидетельствует о высоком риске рецидива тиреотоксикоза, и может быть весомым аргументов в пользу радикального лечения при болезни Грейвса.

Компенсация тиреотоксикоза при наличии функциональной тиреоидной автономии необходима в предоперационный период. В данном случае схема лечения «блокируй-замещай» не используется. При подготовке к операции пациентов с тиреотоксикозом лечение препаратом проводится до достижения эутиреоидного состояния в течение 3–4 нед до запланированного дня операции (иногда более длительно). Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач, ориентируясь на клиническое состояние пациента и данные гормональных анализов крови на фоне лечения.

Длительный (пожизненный) прием тионамидов при многоузловом токсическом зобе возможен у пожилых пациентов с серьезной соматической патологией и противопоказаниями для проведения лечения радиоактивным йодом или хирургического лечения. В этом случае вести пациента следует на минимально возможных для поддержания эутиреоидного состояния дозировках тиреостатика (например, 10–15 мг Тирозола).

Рекомендуемая литература

1. Абрамова Н.А., Фадеев В.В. Консервативное лечение болезни Грейвса: принципы, маркеры рецидива и ремиссии. Клин. эксперим. Тиреоидол. 2005; 6: 44 50.

2. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Болезнь Грейвса (клиническая лекция). Эндокринная хирургия. 2013; 1: 23 33.

3. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С. и др. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия. Под ред. И.И.Дедова и Мельниченко). М.: 2012; 143.

4. Трошина Е.А. Зоб. М.: 2012; 334.

5. Braverman L. Diseases of the thyroid. Humana Press. 1997.

6. Falk S.A. Thyroid disease. Lippincott-Raven. 1997.