

ДТЗ (Диффузно-токсический зоб)

Налдибекова Айзат 624/2

Диффузный токсический зоб* (ДТЗ)

-болезнь Грейвса-Базедова, болезнь Грейвса, болезнь Базедова, болезнь Перри (Пари), болезнь Флаяни.

-относится к системным аутоиммунным заболеваниям, развивающимся вследствие выработки антител к определенным антигенам, чаще всего к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ).

-Диффузный токсический зоб клинически проявляется диффузным поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза и экстращитовидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия и т. д.). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса диагностируют относительно редко, таким образом их определение не обязательно для постановки диагноза.

В большинстве случаев наибольшее клиническое значение при ДТЗ имеет поражение ЩЖ.

Классификация тиреотоксикоза по степени выраженности клинических проявлений и гормональных нарушений (Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., 2007)

Субклинический (легкого течения)	Клиническая картина отсутствует или стертая. Содержание ТТГ снижено, содержание св.Т4 и св.Т3 - в пределах референсных значений
Манифестный (средней тяжести)	Развернутая клиническая картина. Содержание ТТГ существенно снижено, концентрации св.Т4 и св.Т3 повышены.
Осложненный (тяжелого течения)	Выраженные проявления тиреотоксикоза и его осложнения: мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, относительная надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, резкий дефицит массы тела. Содержание ТТГ существенно снижено, концентрации св.Т4 и Т3 повышены.

Классификация степени увеличения щитовидной железы (Николаев О.В., 1955)

Степень	Характеристики
0	ЩЖ не пальпируется
I	Пальпаторно определяется увеличение перешейка ЩЖ
II	Пальпаторно определяются увеличенные боковые доли
III	Визуально определяется увеличение ЩЖ ("толстая шея")
IV	Значительное увеличение ЩЖ (зоб ясно виден)
V	Зоб огромных размеров

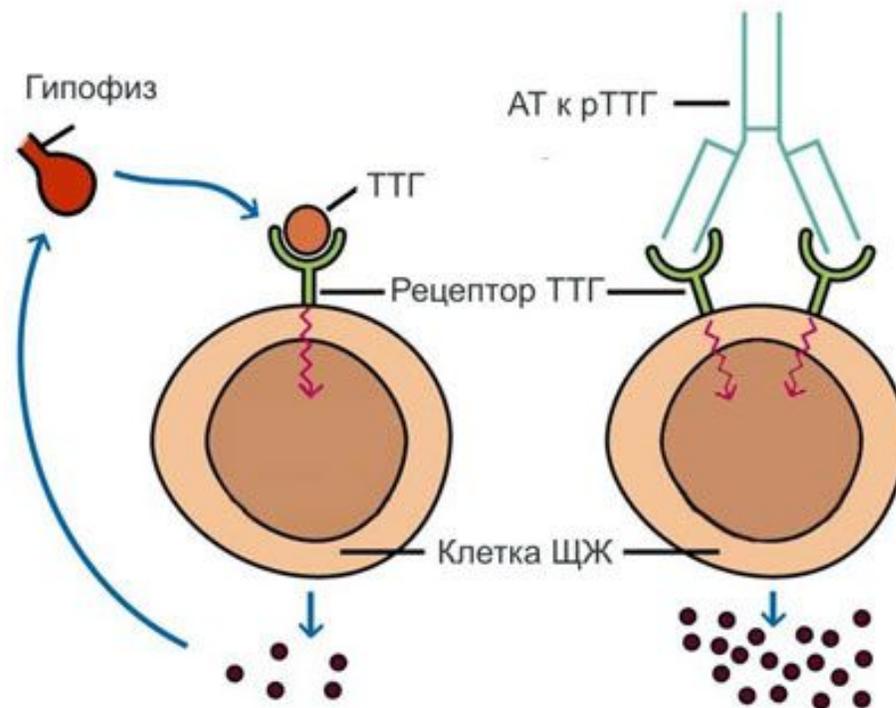
Примечание. Недостаток классификации ВОЗ (2001) состоит в том, что предложены лишь три степени увеличения, причем ко 2 степени следует относить и все последующие увеличенные размеры ЩЖ. В классификации зоба по Николаеву О.В. предложено шесть степеней. Клиницистам ясно, что тактика лечения ДТЗ при увеличении ЩЖ II или III-IV степени различна, в связи с чем классификация Николаева имеет преимущества и может оставаться на вооружении клиницистов-эндокринологов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) относят к мультифакторным заболеваниям, при которых генетическая предрасположенность реализуется на фоне действия факторов окружающей среды (курение, потребление йода, вирусная или бактериальная инфекция, стресс).

Наряду с этнически ассоциированной генетической предрасположенностью (носительство гаплотипов HLA-B8, -DR3 и -DQA1*0501 у европейцев) немаловажное значение имеет психоэмоциональное напряжение. Была обнаружена временная взаимосвязь между манифестацией заболевания и потерей близкого человека. Также отмечено, что курение повышает риск развития ДТЗ в 1,9 раз. Обсуждается значение инфекционных и стрессорных факторов. В частности, по результатам проведенных научно-исследовательских работ, некоторые ученые выдвигают теорию "молекулярной мимикрии" между антигенами ЩЖ, ретробульбарной клетчатки и рядом стресс-протеинов и антигенов бактерий (*Yersinia enterocolitica*).

ДТЗ может сочетаться с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями (сахарный диабет 1-го типа, первичный гипокортицизм); такое сочетание принято обозначать, как аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа.



Характерные проявления тиреотоксикоза:

1. Поражение центральной и периферической нервной системы:

- возбудимость, повышенная раздражительность, плаксивость, суетливость, расстройство сна;
- тремор пальцев вытянутых рук (симптом Мари) и всего тела (симптом "телеграфного столба");
- повышение сухожильных рефлексов;
- мышечная слабость, нарастающая при отсутствии лечения;
- в тяжелых случаях возможно развитие тиреотоксического психоза.

2. Поражение сердечно-сосудистой системы:

- постоянная синусовая тахикардия;
- при тяжелой форме заболевания - постоянная мерцательная аритмия или ее пароксизмы на фоне синусовой тахикардии или нормального синусового ритма;
- повышение систолического и снижение диастолического артериального давления (увеличение пульсового давления);
- в финале - недостаточность кровообращения вследствие развития дисгормональной миокардиодистрофии.

3. Поражение желудочно-кишечного тракта:

- гипермоторика кишечника, проявляющаяся неустойчивым частым жидким стулом;
- повышение аппетита;
- нарушение функции печени, в тяжелых случаях - развитие тиреотоксического гепатоза.

4. Гиперметаболизм:

- прогрессивное похудание на фоне повышенного аппетита;
- мышечная слабость;
- адинамия;
- остеопороз;
- субфебрильная температура тела.

5. Синдром эктодермальных нарушений: ломкость ногтей, выпадение волос, горячая, бархатистая на ощупь кожа

6. Поражение других желез внутренней секреции:

- дисфункция яичников с нарушением менструального цикла;
- снижение либидо;
- снижение потенции и появление гинекомастии у мужчин;
- развитие относительной надпочечниковой недостаточности;
- нарушение толерантности к углеводам вплоть до развития вторичного сахарного диабета.

Важный признак ДТЗ - **наличие зоба**. Обычно щитовидная железа (ЩЖ) мягкая, увеличена диффузно и равномерно, может увеличиваться в размере из-за волнения. Иногда над железой прослушивается дующий систолический шум. Однако тяжесть заболевания не определяется величиной зоба и развитие тяжелого тиреотоксикоза возможно и при небольших его размерах.

На первое место при ДТЗ в ряде случаев могут выходить **проявления эндокринной офтальмопатии (ЭОП):**

- выраженный экзофтальм, нередко имеющий несимметричный характер;
- диплопия при взгляде в одну сторону или вверх;
- слезотечение;
- светобоязнь;
- ощущение "песка в глазах";
- отечность век.

Синдром тиреотоксикоза в 2/3 случаев развивается примерно на один год раньше ЭОП, которая у 50% больных имеет различную степень выраженности. При наличии выраженной ЭОП возможно практически безошибочно установить диагноз. Это связано с тем, что уже по клинической картине среди заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, ЭОП сочетается преимущественно с ДТЗ.

Основные глазные симптомы:

- симптом Грефе - отставание верхнего века от края роговицы при движении глазного яблока вниз;
- симптом Кохера - отставание движения глазного яблока от движения верхнего века при взгляде вверх, в связи с чем обнаруживается участок склеры между верхним веком и радужкой;
- симптом Дальримпля - широкое раскрытие глазных щелей ("удивленный взгляд");
- симптом Краузе - усиленный блеск глаз;
- симптом Штельвага - редкие и неполные мигательные движения в сочетании с ретракцией верхнего века;
- симптом Розенбаха - мелкое и быстрое дрожание опущенных или слегка сомкнутых век.
- симптом Мебиуса - нарушение конвергенции (потеря способности к фокусировке глаза при приближении к нему предмета).

У 3-4% больных ДТЗ развивается **претиббиальная микседема** - поражение кожи и подкожно-жировой клетчатки на передней поверхности голени в виде одно- или двустороннего четко очерченного уплотнения багрово-синюшного цвета. Отек образуется вследствие нарушения обмена глюकोпротеидов, углеводные компоненты которых обнаруживаются в отечном веществе - муцине. В основе развития претиббиальной микседемы лежит аутоиммунный процесс.



a



b



У детей ДТЗ развивается в основном остро.

Первые симптомы - повышенные нервозность и двигательная активность, дрожание, особенно хореоидные подергивания головы и мышц лица. Более характерным для детей является диффузное увеличение ЩЖ, узлы встречаются крайне редко. Более часто, по сравнению со взрослыми, наблюдается экзофтальм. У детей отмечаются прогрессирующая потеря массы тела, а также выраженная кардиальная симптоматика без мерцательной аритмии и недостаточности кровообращения. ЭКГ выявляет замедление предсердно-желудочковой проводимости (удлинение интервала P-Q).

Беременность на фоне тяжелого тиреотоксикоза наступает редко. Помимо этого при неконтролируемом тиреотоксикозе существует большой риск ее спонтанного прерывания. В случае, когда беременность наступила, клиническое течение ДТЗ характеризуется некоторым обострением в первой половине беременности и явным клиническим улучшением во второй половине. Предположительно это связано с влиянием плацентарных гормонов. Почти в 30 % случаев отмечается недоношенность и чаще - мертворождаемость.

У пожилых пациентов явления тиреотоксикоза протекают бессимптомно или проявляются 1-2 симптомами.

Наиболее частые проявления:

- снижение веса - в 44% случаев;
- учащенное сердцебиение или нарушение сердечного ритма в виде пароксизмов или постоянной формы мерцательной аритмии - 36%;
- слабость.

У пожилых людей на первый план выходит кардиальная симптоматика при отсутствии или минимальном проявлении тиреотоксикоза. При неэффективности антиаритмического лечения у пожилых пациентов, следует исключать у них наличие тиреотоксикоза как причины расстройства сердечного ритма.

Зоб выявляется в 60% случаев у пожилых и в 14% - у стариков.

ДИАГНОСТИКА

Основные методы обследования

1. **Анамнез:** наличие аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) среди родственников, "короткая" история заболевания: симптомы развиваются и прогрессируют, как правило, быстро и в большинстве случаев приводят пациента к врачу через 6-12 месяцев от начала заболевания.

2. Физикальное обследование:

- определение веса, роста;
- исследование кожных покровов, волос, ногтей;
- определение АД, частоты и ритмичности пульса;
- определение тремора кончиков пальцев вытянутых рук, тела.

3. **Осмотр и пальпация ЩЖ:** определение размеров ЩЖ, наличия пальпируемых узлов.

4. **Офтальмологическое обследование:** наличие экзофтальма, глазных симптомов, состояние глазного дна. Согласно рекомендациям тиреоидологической секции Немецкого эндокринологического общества по диагностике болезни Грейвса-Базедова, при наличии эндокринной офтальмопатии (ЭОП) диагноз иммуногенного тиреотоксикоза (диффузного токсического зоба) можно считать подтвержденным, поэтому дальнейший диагностический поиск, направленный на определение причины тиреотоксикоза, как правило, нецелесообразен.

5. **УЗИ ЩЖ:** диффузное увеличение объема ЩЖ, гипоэхогенность ткани, усиление ее кровотока.

6. Определение содержания ТТГ и свободного Т4 (св.Т4):

- уровень ТТГ снижен менее 0,2 МЕ/л или не определяется (подавлен);
- уровень св.Т4 повышен (при манифестной форме);
- если уровень св.Т4 определяется в пределах нормы, то показано определение св. Т3 для диагностики Т3-тиреотоксикоза.

Если содержание свободных фракций тиреоидных гормонов в пределах референсных значений, то имеет место субклинический тиреотоксикоз.

Дополнительные методы обследования (применяются по показаниям)

1. Изотопная сцинтиграфия (с ^{131}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$) позволяет выявить диффузное усиление захвата изотопа ЩЖ.

Применяется в диагностически неясных случаях, а также при наличии в ЩЖ пальпируемых или превышающих в диаметре 1 см узловых образований.

Кормящим женщинам (при дифференциальной диагностике ДТЗ и послеродового тиреоидита) исследование проводят с изотопом $^{99\text{m}}\text{Tc}$; после введения обычной дозы технеция кормление грудью безопасно для ребенка уже через 12 часов.

2. Электрокардиография:

- учащение сердечных сокращений;
- высокие, заостренные зубцы Р и Т;
- в осложненных случаях - мерцание предсердий;
- экстрасистолия;
- депрессия сегмента ST, отрицательный зубец Т;
- у 1/3 больных диагностируют признаки гипертрофии левого желудочка, носящие функциональный характер и исчезающие после устранения тиреотоксикоза.

3. Тонкоигольная пункционная биопсия (ТАБ)

4. **Определение титра антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ)** - является наиболее информативным для диагностики диффузного токсического зоба. Наличие антител подтверждает иммуногенную природу гипертиреоза. Данное исследование рекомендовано Американской ассоциацией клинических эндокринологов в 2002 г. АТ-рТТГ можно применять в качестве предиктора исхода консервативной терапии - чем выше титр, тем меньше вероятность стойкой ремиссии при консервативной терапии (Vitti P. et al., 1997).

5. **Определение титра "классических" антител к ЩЖ:** антитела к тиреопероксидазе - повышение в 90% случаев, антитела к тиреоглобулину - повышение в 50% случаев. Однако, поскольку данные антитела встречаются и при других аутоиммунных тиреопатиях, их повышение не является патогномоничным для ДТЗ.

6. **Общий анализ крови:** возможны признаки нормоцитарной или железодефицитной анемии.

7. **Биохимический анализ крови:** возможно снижение уровня холестерина и триглицеридов в результате повышенного клиренса, повышение печеночных трансаминаз, ЩФ, гипергликемия, гиперкальциемия.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Определение содержания ТТГ и свободного Т4 (св.Т4):

- уровень ТТГ снижен менее 0,2 МЕ/л или не определяется (подавлен);
- уровень св.Т4 повышен (при манифестной форме);
- если уровень св.Т4 определяется в пределах нормы, то показано определение св. Т3 для диагностики Т3-тиреотоксикоза.

Если содержание свободных фракций тиреоидных гормонов в пределах референсных значений, то имеет место субклинический тиреотоксикоз.

2. **Определение титра антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ)** - является наиболее информативным для диагностики диффузного токсического зоба. Наличие антител подтверждает иммуногенную природу гипертиреоза. Данное исследование рекомендовано Американской ассоциацией клинических эндокринологов в 2002 г. АТ-рТТГ можно применять в качестве предиктора исхода консервативной терапии - чем выше титр, тем меньше вероятность стойкой ремиссии при консервативной терапии (Vitti P. et al.,1997).

3. **Определение титра "классических" антител к ЩЖ:** антитела к тиреопероксидазе - повышение в 90% случаев, антитела к тиреоглобулину - повышение в 50% случаев. Однако, поскольку данные антитела встречаются и при других аутоиммунных тиреопатиях, их повышение не является патогномоничным для ДТЗ.

4. **Общий анализ крови:** возможны признаки нормоцитарной или железодефицитной анемии.

5. **Биохимический анализ крови:** возможно снижение уровня холестерина и триглицеридов в результате повышенного клиренса, повышение печеночных трансаминаз, ЩФ, гипергликемия, гиперкальциемия.

Методы лечения:

- консервативная терапия (терапия тиреостатиками в сочетании с гормонами ЩЖ или без них);
- хирургическое лечение;
- терапия радиоактивным йодом (^{131}I).

Ни один из перечисленных методов лечения не является патогенетическим. При выборе варианта лечения следует адаптировать его к конкретному пациенту, с учетом показаний и противопоказаний.

Первый и основной этап лечения для всех пациентов - достижение эутиреоза, то есть нормализации функционального состояния ЩЖ с помощью тиреостатиков, препаратов йода или симптоматическая терапия β -адреноблокаторами.

Алгоритм лечения ДТЗ (Национальное руководство. Эндокринология, стр. 527)

Немедикаментозное лечение:

1. Ограничение поступления йодсодержащих препаратов (йодсодержащие контрастные вещества, витамины, содержащие йод и др.).
2. Исключение кофеина, курения, физических нагрузок.
3. Полноценное питание с достаточным количеством витаминов и микроэлементов.
4. Для восстановления нормального сна и снижения повышенной раздражительности пациента назначают седативные препараты.

Консервативная терапия

Тиреостатическим эффектом обладают следующие препараты:

1. Производные имидазола (тиамазол) и тиоурацила (пропилтиоурацил) - основные средства консервативной терапии. Препараты угнетают синтез тиреоидных гормонов, а также обладают эффектами, снижающими иммунологическую активность при ДТЗ.
2. Перхлорат калия - в настоящее время практически не используется в лечении ДТЗ.
3. Карбонат лития - имеет ограниченные показания в лечении ДТЗ. Препарат назначается только при легкой форме заболевания, а также в период предоперационной подготовки при невозможности применения производных имидазола и тиоурацила вследствие осложнений (аллергия и прочее).

У пациентов с небольшим увеличением ЩЖ (объем менее 30 мл), при отсутствии в ней клинически значимых узловых образований, возможно проведение длительной (12-18 месяцев) консервативной терапии, которая в 30-40% случаев приводит к стойкой ремиссии заболевания.

Следует иметь в виду, при развитии рецидива заболевания после одного курса терапии тиреостатиками, назначение второго курса бесперспективно.

В медикаментозном лечении ДТЗ тиреостатиками выделяют две основные фазы.

Первая фаза - достижение эутиреоза:

- пропилтиоурацил внутрь независимо от приема пищи по 100-150 мг 3-4 р. в сутки, 3-6 недель или
- тиамазол внутрь, независимо от приема пищи, 30-40 мг 1 раз в сутки или в 3 приема, 3-6-недель.

Вторая фаза - поддержание эутиреоидного состояния (после достижения клинического эутиреоза и нормализации уровня тиреоидных гормонов в крови). Дозу тиамазола постепенно снижают, в течение 3-4 недель, до поддерживающей (обычно 5-10 мг/сут.), а пропилтиоурацила - до 50-100 мг/сут.

Для предотвращения рецидивов тиреотоксикоза поддерживающие дозы тиреостатических препаратов рекомендовано применять в течение длительного времени (12-18 месяцев) без перерыва, под контролем общего анализа крови (лейкоциты и тромбоциты) 1 раза в месяц.

Начиная от момента нормализации концентрации Т4 или несколько позже, параллельно пациенту назначают левотироксин натрия в дозе 50-100 мкг/сут. Такая схема получила название "блокируй и замещай": один препарат блокирует железо, другой замещает формирующийся дефицит тиреоидных гормонов. Поддерживающую терапию по данной схеме (10-15 мг тиамазола и 50-100 мкг левотироксина натрия) необходимо проводить от 12 до 24 месяцев.

Пациентам с высоким риском тиреотоксикоза (большой размер зоба, высокий титр антитиреоидных антител и тиреоидных гормонов при диагностике заболевания) может быть рекомендована комбинированная терапия, если по каким-либо причинам у них невозможно проведение более радикального лечения (хирургического или радиоактивным йодом).

В случае, если пациент не может регулярно контролировать функции ЩЖ, ему также можно предложить данную схему лечения.

После окончания курса лечения препараты отменяют. Рецидив заболевания чаще всего развивается в течение первого года после отмены препаратов.

При лечении тиреотоксикоза по возможности следует ограничиться минимальной дозой для поддержания эутиреоидного состояния, поскольку высокие дозы тиреостатиков не снижают частоту рецидивов, но могут повышать частоту побочных реакций (аллергические реакции, гепатит, артрит, агранулоцитоз).

При наступлении беременности на фоне ДТЗ, тиреостатические препараты назначаются в минимальной дозе, необходимой для поддержания концентрации Т4 на верхней границе нормы или несколько выше нормы. Не показано применение схемы "блокируй и замещай" в связи с тем, что тиреостатик при этом должен назначаться в большей дозе, а это нежелательно из-за риска формирования зоба и гипотиреоза у плода.

Препарат выбора в данном случае - пропилтиоурацил, который хуже проникает через гемоплацентарный барьер и в несколько большей степени связывается с белками.

Препараты йода (в дозе более чем 0,1 мг/кг массы тела) угнетают интратиреоидный транспорт йода и биосинтез тиронинов по принципу ультракороткой обратной связи, а также снижают скорость высвобождения тиреоидных гормонов в кровь.

В настоящее время их применение ограничено вследствие непродолжительного тиреостатического действия (не более 14-16 суток).

Йодиды, как правило, применяются для предоперационной подготовки больных ДТЗ в сочетании с тиреостатиками, а также в комплексе с другими лекарственными средствами для лечения тиреостатического криза. Используется йод/калия йодид в дозе 3-5 капель 3 раза в сутки, 10-14 суток.

Терапия β-адреноблокаторами

Применяется в качестве симптоматического лечения, которое направлено на ослабление симптомов тиреотоксикоза, вызванных действием катехоламинов:

- неселективные β-блокаторы: пропраналол;
- селективные β-блокаторы: атенолол, метопролол.

Данные препараты обладают способностью быстро смягчать симптомы тиреотоксикоза и обеспечивают быстрый положительный эффект от начала лечения, что делает их жизненно необходимыми в лечении ДТЗ.

Селективные β-блокаторы предпочтительнее, поскольку они также уменьшают периферическую конверсию T4 в T3.

После достижения эутиреоза, β-блокаторы отменяют.

Дозировка:

- атенолол внутрь 50 мг 1-2 раза/сут., до ликвидации клинических проявлений или
- метопролол внутрь 50 мг 2-3 раза/сут., до ликвидации клинических проявлений или
- пропранолол внутрь 20-40 мг 3-4 раза/сут., до ликвидации клинических проявлений.

ИСТОЧНИКИ И ЛИТЕРАТУРА

- I. Braverman L. Diseases of the thyroid. - Humana Press, 2003
- II. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство, М., 2002
- III. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство, 2012.
- IV. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. Учебно-методическое пособие, М., 2005
- V. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебник для ВУЗов, М., 2007
I. стр. 91-114
- VI. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Руководство для практикующих врачей, М., 2006
- VII. Доказательная эндокринология /под ред. Полайн М. Камачо. Руководство для врачей, М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008
- III. Ефимов А.С., Боднар П.Н., Зелинский Б.А. Эндокринология, К, 1983
I. стр. 110-128
- X. Кубарко А.И., S. Yamashita Щитовидная железа. Функциональные аспекты, Минск-Нагасаки, 1997
- X. Лавин Н. Эндокринология. М.: Практика, 1999
I. стр. 351-360
- XI. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия, М.-СПб.: "Бином" - "Невский диалект", 2000
- XII. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии, СПб, 1996
I. 124-144