

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)

Есмуратова А.А

- Диффу́зный токсиче́ский зоб (синонимы: болезнь Грейвса, Базедова болезнь, гипертиреоз, болезнь Перри, болезнь Флаяни) — аутоиммунное заболевание, обусловленное избыточной секрецией тиреоидных гормонов диффузной тканью щитовидной железы.

- Диффузный токсический зоб клинически проявляется диффузным поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза и экстращитовидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претиббиальная 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

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 зоба, рекомендованная ВОЗ

Степень	Характеристики
0	Зоба нет (объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого)
1	Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи; сюда же относят узловые образования, не приводящие к увеличению ЩЖ
2	об четко виден при нормальном положении шеи

Классификация степени увеличения щитовидной железы

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

Этиология

- 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).
- Немаловажное значение имеет психоэмоциональное напряжение.
- Также отмечено, что курение повышает риск развития ДТЗ в 1,9 раз
- 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.

Факторы и группы риска

- Группы риска:
 - носители антигенов HLA-B8, -DR3 и -DQA1*0501 (у лиц европейской национальности);
 - лица, ближайшие родственники которых имеют аутоиммунные заболевания щитовидной железы (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит и др.)

Реализации генетической предрасположенности к диффузному токсическому зобу способствуют эмоциональные, стрессорные и экзогенные (курение) факторы.

Клиническая картина

- Клиническая картина диффузного токсического зоба (ДТЗ) определяется синдромом тиреотоксикоза.

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.

- **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 глюкопротеидов, углеводные компоненты которых обнаруживаются в отечном веществе - муцине. В основе развития претиббиальной микседемы лежит аутоиммунный процесс.

- **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

- **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.

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.

Лечение

- **Цели лечения** диффузного токсического зоба (ДТЗ):
 1. Купирование проявлений тиреотоксикоза.
 2. Нормализация лабораторных показателей уровня тиреоидных гормонов в крови.
 3. Достижение иммунологической ремиссии заболевания.

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).

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.

- **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 Т4 в Т3.

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.