

Lecture 6: Diseases of the thyroid gland

Lecturer: Aysacheva Maftunabonu
Andijan state medical institute

Болезни щитовидной железы

- Оценка функции щитовидной железы
- Принципы диагностики дисфункции щитовидной железы
 - Гипотиреоз
 - Тиреотоксикоз
 - Псевдодисфункция щитовидной железы.
- Тиреоидит
- Гипотиреоз
- Тиреотоксикоз

Оценка функции щитовидной железы

Лабораторные и инструментальные исследования

Общий Т4. Самый простой и распространенный способ оценки секреторной функции щитовидной железы — определение общего Т4 в сыворотке с помощью РИА. Однако общее содержание Т4 не всегда точно отражает функциональное состояние щитовидной железы и метаболический статус организма. На уровень общего Т4 влияют изменения концентраций белков, связывающих тиреоидные гормоны. Эти изменения чаще всего наблюдаются при лечении эстрогенами или во время беременности. Общий Т4 может повышаться или понижаться и при нетиреоидных заболеваниях.

СВОБОДНЫЙ Т4

Свободный Т4 — самый точный показатель секреторной активности щитовидной железы и метаболического статуса организма. Прямой метод определения свободного Т4 (равновесный диализ сыворотки с добавлением ^{125}I -Т4) сложен, трудоемок и дорог. Поэтому в большинстве лабораторий для оценки свободного Т4 до недавнего времени использовали косвенный показатель — расчетный свободный Т4: расчетный свободный Т4 (не имеет размерности) = Т4 \times индекс связывания тиреоидных гормонов, где Т4 — общее содержание Т4, измеренное методом РИА (мкг%); индекс связывания тиреоидных гормонов = (поглощение ^{125}I Т3 смолой или другим сорбентом в исследуемой сыворотке) / (поглощение ^{125}I -Т3 сорбентом в контрольной сыворотке, определяется в каждой лаборатории).

Свободный Т3.

Поскольку Т3 связывается с тироксинсвязывающим глобулином, его содержание зависит от концентрации этого белка так же, как содержание Т4. Поэтому для оценки свободного Т3 используют расчетный свободный Т3: $\text{расчетный свободный Т3} = \text{Т3} \times \text{индекс связывания тиреоидных гормонов}$.

ТТГ

Для определения концентрации ТТГ в сыворотке используют РИА, иммунорадиометрический анализ и ИФА. Поскольку два последних метода основаны на применении моноклональных антител к ТТГ, их чувствительность на 2 порядка превышает чувствительность РИА. Современные диагностические наборы позволяют обнаруживать концентрации ТТГ $< 0,01$ мЕ/л, поэтому с их помощью удастся выявлять малейшие изменения уровня ТТГ и четко разграничивать тиреотоксикоз и эутиреоз. Такие наборы используют и для выявления лиц с заболеваниями щитовидной железы при массовых обследованиях. Вместе с тем определение ТТГ само по себе не позволяет установить точный диагноз у больных с клиническими признаками дисфункции щитовидной железы; для этого необходимо определять Т4 и Т3

Функциональные пробы

Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой. Радиоактивные изотопы йода (^{131}I , ^{123}I) или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат дают внутрь или вводят в/в. С помощью радиометра измеряют радиоактивность щитовидной железы в любое время между 4 и 24 ч после введения изотопа и рассчитывают поглощение в процентах от введенной дозы. Эта проба дает ценные сведения при дифференциальной диагностике форм тиреотоксикоза с высоким и низким поглощением йода; ее обязательно проводят для подтверждения диагноза диффузного токсического зоба у больных с тиреотоксикозом.

Проба с тиролиберином

Пробу с тиролиберином ранее широко применяли для оценки секреторного резерва ТТГ и степени подавления секреции ТТГ. В настоящее время разработаны высокочувствительные методы определения ТТГ и потому пробу с тиролиберином используют редко. Методика: определяют базальную концентрацию ТТГ в сыворотке, затем быстро вводят в/в 200—500 мкг протирелина и спустя 30 мин вновь определяют концентрацию ТТГ. В норме уровень ТТГ после стимуляции в 2—10 раз превышает базальный уровень ТТГ. При подозрении на вторичный гипотиреоз уровень ТТГ определяют также через 60 и 90 (или 120) мин после введения тиролиберина.

Супрессивная проба с ТЗ.

Цель — проверка автономности функции щитовидной железы (т. е. независимости секреции тиреоидных гормонов от ТТГ) при дифференциальной диагностике тиреотоксикоза. Методика: больной принимает стандартную дозу левотиронина ежедневно на протяжении 7 сут, после чего определяют общий Т4 и измеряют поглощение радиоактивного йода щитовидной железой. В норме оба показателя уменьшаются не менее чем на 50%. При тиреотоксикозе общий Т4 и поглощение радиоактивного йода не снижаются или снижаются незначительно, так как секреция тиреоидных гормонов не зависит от ТТГ. В последнее время эту пробу используют редко, поскольку разработаны чувствительные методы определения содержания ТТГ и сцинтиграфии щитовидной железы.

Серологические пробы

Маркеры аутоиммунного поражения щитовидной железы. К ним относятся аутоантитела к тиреоглобулину, микросомальным антигенам, йодидпероксидазе, тиреостимулирующие и тиреоблокирующие аутоантитела (связываются с рецепторами ТТГ на клетках щитовидной железы), а также аутоантитела к Т4 и Т3

Принципы диагностики дисфункции щитовидной железы

Гипотиреоз

Первичный гипотиреоз. Критерии лабораторного диагноза первичного гипотиреоза: свободный T4 (или расчетный свободный T4) ниже нормы, содержание ТТГ в сыворотке выше нормы. Повышение уровня ТТГ — самый убедительный признак первичного гипотиреоза. При легком гипотиреозе общий T4 может оставаться в пределах нормы, но уровень ТТГ повышен. Состояние, при котором клинические признаки гипотиреоза слабо выражены или отсутствуют, общий T4 нормальный, а уровень ТТГ повышен, называют скрытым гипотиреозом.

Вторичный гипотиреоз и гипотиреоз, связанный с нетиреоидными заболеваниями.

Вторичный гипотиреоз и гипотиреоз, связанный с нетиреоидными заболеваниями. Низкий общий Т4 на фоне нормального или сниженного содержания ТТГ указывает на вторичный (гипофизарный или гипоталамический) гипотиреоз. В таких ситуациях требуется дифференциально-диагностическое обследование, цель которого — выявление заболевания гипофиза или гипоталамуса. Детальное обследование проводят и в тех случаях, когда необходимо дифференцировать вторичный гипотиреоз от нетиреоидных заболеваний, которые могут сопровождаться снижением общего содержания Т4 на фоне нормального или пониженного уровня ТТГ

Тиреотоксикоз

Для подтверждения диагноза у больных с клиническими признаками тиреотоксикоза достаточно определить общий Т4 и свободный Т4. Однако само по себе повышение свободного Т4 ничего не говорит о причинах тиреотоксикоза; может потребоваться исследование поглощения радиоактивного йода щитовидной железой. При подозрении на тиреотоксикоз у больного с нормальным свободным Т4 для подтверждения диагноза определяют уровень ТТГ.

Практически у всех больных с тиреотоксикозом любой этиологии общий Т3 в сыворотке повышен (при условии, что нет сопутствующего заболевания, нарушающего периферическое превращение Т4 в Т3). Поэтому при диагностике тиреотоксикоза общий Т3, как правило, не определяют. Определение Т3 показано в следующих случаях:

а. При симптомах тиреотоксикоза без повышения (или с незначительным повышением) общего Т4.

При бессимптомном повышении общего Т4 (обнаруженном случайно или при массовом обследовании). У таких больных действительно может быть эутиреоз, а изолированное повышение общего Т4 обусловлено изменениями концентраций белков, связывающих Т4

Повышение общего Т4 и общего Т3 без тиреотоксикоза может наблюдаться и при редком наследственном заболевании — генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам. Несмотря на повышение общего Т4, свободного Т4, общего Т3 и свободного Т3, у больных имеется эутиреоз, а у некоторых даже легкий гипотиреоз. В последние годы частота выявления лиц с повышением общего Т4 без тиреотоксикоза постоянно возрастает

Псевдодисфункция щитовидной железы.

При многих нетиреоидных заболеваниях уровни общего Т4, общего Т3 и ТТГ в сыворотке изменяются, но клинические признаки дисфункции щитовидной железы отсутствуют, т. е. у больного наблюдается эутиреоз. Изменения лабораторных показателей функции щитовидной железы при нетиреоидных заболеваниях называют псевдодисфункцией щитовидной железы. Таким образом, приходится отличать псевдодисфункцию щитовидной железы от изменений содержания тиреоидных гормонов, обусловленных заболеваниями щитовидной железы. Изменения общего Т4, общего Т3 и ТТГ при нетиреоидных заболеваниях могут быть обусловлены нарушениями транспорта и периферического метаболизма Т4 и Т3, нарушениями секреции ТТГ или (в редких случаях) дисфункцией самой щитовидной железы.

Различают два варианта псевдодисфункции щитовидной железы:



Псевдодисфункция щитовидной железы с низким Т4



Псевдодисфункция щитовидной железы с высоким Т4.

Псевдодисфункция щитовидной железы с низким T4

T4 и T3. Самое частое и раннее нарушение — это снижение общего T3 и свободного T3 из-за торможения превращения T4 в T3. Поскольку при первичном обследовании больного с нетиреоидным заболеванием общий T3 определяют редко, изолированная псевдодисфункция щитовидной железы с низким T3 обычно не выявляется. По мере увеличения тяжести заболевания снижаются общий T4 и свободный T4. Существует корреляция между уровнем общего T4 и прогнозом основного заболевания: чем ниже общий T4, тем хуже прогноз. Основная причина снижения T4 при нетиреоидных заболеваниях — нарушение связывания T4 с тироксинсвязывающим глобулином.

ТТГ.

Повышение уровня ТТГ характерно для гипотиреоза, однако уровень ТТГ может быть увеличен и у пожилых людей с нетиреоидными заболеваниями. Концентрация ТТГ в таких случаях, как правило, не достигает 20 мЕ/л, а общий Т4 и свободный Т4 нормальные или чуть ниже нормы. С другой стороны, низкий уровень ТТГ может наблюдаться не только при тяжелых нетиреоидных заболеваниях, но и при тиреотоксикозе. Таким образом, результаты определения ТТГ при нетиреоидных заболеваниях интерпретируют с осторожностью. Вместе с тем нормальное содержание ТТГ позволяет исключить дисфункцию щитовидной железы

Свободный Т4, как правило, нормальный, что соответствует эутиреозу. Иногда свободный Т4 слегка снижается или повышается, однако величина отклонений 332 свободного Т4 от нормы при нетиреоидных заболеваниях всегда меньше, чем при гипотиреозе или тиреотоксикозе.

Индекс связывания тиреоидных гормонов. При гипотиреозе этот индекс понижен из-за увеличения числа незанятых мест связывания на тироксинсвязывающем глобулине. При нетиреоидных заболеваниях индекс повышен, что определяет ценность данного показателя для дифференциальной диагностики гипотиреоза и псевдодисфункции щитовидной железы с низким Т4. Мы установили, что повышение индекса связывания тиреоидных гормонов у больных с низким свободным Т4 свидетельствует о нетиреоидном заболевании, а не о гипотиреозе. Исключение составляют больные с дефицитом тироксинсвязывающего глобулина.

Псевдодисфункция щитовидной железы с высоким Т4.

У многих больных обмен веществ усилен, поэтому следует дифференцировать тиреотоксикоз и псевдодисфункцию щитовидной железы с высоким Т4.

- ▶ Т3. При нетиреоидных заболеваниях с повышенным общим Т4 общий Т3 снижен. Нормальный общий Т3 заставляет заподозрить, а повышенный общий Т3 убедительно подтверждает тиреотоксикоз.
- ▶ ТТГ. Нормальный уровень ТТГ исключает, а уровень ТТГ $< 0,2$ мЕ/л подтверждает диагноз тиреотоксикоза.
- ▶ Проба с тиролиберином. Если уровень ТТГ снижен, для исключения тиреотоксикоза рекомендуется проба с тиролиберином. При нетиреоидных заболеваниях концентрация ТТГ после стимуляции тиролиберином возрастает не менее чем в 2 раза.

Влияние лекарственных средств на функцию щитовидной железы.

Многие лекарственные средства, применяемые для лечения нетиреоидных заболеваний, существенно изменяют показатели функции щитовидной железы. Лекарственные средства могут влиять на секрецию ТТГ, синтез или секрецию Т4 и Т3, содержание белков, связывающих Т4 и Т3, и их сродство к гормонам, нарушать периферический метаболизм Т4 и Т3 или их поглощение клетками-мишенями, а также всасывание экзогенных тиреоидных гормонов в ЖКТ.

- Препараты, действующие на секрецию ТТГ
- Препараты, действующие на синтез и секрецию тиреоидных гормонов
- Препараты, действующие на тироксинсвязывающий глобулин
- Препараты, действующие на периферический метаболизм тиреоидных гормонов
- Препараты, действующие на всасывание тиреоидных гормонов в ЖКТ.

Препараты, действующие на секрецию ТТГ

- . Дофамин, применяемый для лечения артериальной гипотонии, подавляет секрецию ТТГ; поэтому низкий уровень ТТГ у больных, получающих дофамин, не имеет диагностического значения. Показано также, что дофамин может снижать до нормы уровень ТТГ у больных с гипотиреозом.

- 2. Глюкокортикоиды подавляют секрецию ТТГ. Поэтому у больных, получающих глюкокортикоиды, уровень ТТГ нередко снижен.

Препараты, действующие на синтез и секрецию тиреоидных гормонов

Подавляющие секрецию

- ▶ Йодсодержащие препараты
- ▶ Лития карбонат

Усиливающие секрецию

- ▶ Йодсодержащие препараты могут не только снижать, но и усиливать продукцию Т3 и Т4.
- ▶ Вызванный йодом тиреотоксикоз может возникать у больных, постоянно получающих амиодарон

Препараты, действующие на тироксинсвязывающий глобулин

- ▶ Изменяющие концентрацию тироксинсвязывающего глобулина
- ▶ Изменяющие сродство тироксинсвязывающего глобулина к Т3 и Т4.

Препараты, действующие на периферический метаболизм тиреоидных гормонов

- ▶ Периферическое дейодирование Т4.
- ▶ Поглощение тиреоидных гормонов клетками-мишенями

Препараты, действующие на всасывание тиреоидных гормонов в ЖКТ.

Тиреоидит

Различные формы тиреоидита составляют неоднородную группу воспалительных заболеваний с разной этиологией и многообразными клиническими проявлениями. Фолликулы щитовидной железы повреждаются при всех формах тиреоидита, но каждая характеризуется своеобразной патоморфологической картиной. Клиническая классификация тиреоидита учитывает патоморфологические особенности, тяжесть и продолжительность заболевания. Согласно этой классификации различают:

Острый тиреоидит

Подострый тиреоидит

Подострый гранулематозный тиреоидит

Подострый лимфоцитарный тиреоидит

Хронический тиреоидит

Хронический лимфоцитарный тиреоидит

Хронический фиброзный тиреоидит.

Острый тиреоидит

Лабораторные и инструментальные исследования.

Характерен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Содержание тиреоидных гормонов в сыворотке обычно нормальное, хотя иногда общий Т4 повышен. При сцинтиграфии щитовидной железы (показана во всех случаях появления болезненного образования на передней поверхности шеи) пораженный участок не поглощает изотоп. При подозрении на острый тиреоидит проводят пункцию щитовидной железы, делают мазки и посев для выявления возбудителя.

Дифференциальная диагностика.

Острый тиреоидит дифференцируют с любым заболеванием, которое проявляется болезненностью и припухлостью передней поверхности шеи, в том числе с подострым тиреоидитом, флегмоной шеи, острым кровоизлиянием в кисту щитовидной железы, аденомой и раком щитовидной железы, инфекцией глубоких тканей шеи, инфекцией кисты щитовидно-язычного протока или бранхиогенной кисты.

Лечение

Парентерально вводят антибиотики, к которым чувствителен выявленный возбудитель. При наличии флюктуации иногда приходится вскрывать и дренировать абсцесс. Лечение нужно начинать как можно раньше и проводить его активно, поскольку абсцесс может переместиться в средостение. Рецидивы острого тиреоидита встречаются очень редко.

Подострый тиреоидит

Подострый гранулематозный тиреоидит

Лабораторные и инструментальные исследования

В общем анализе крови обычно находят легкую нормохромную нормоцитарную анемию и нормальное число лейкоцитов. Иногда наблюдается легкий лейкоцитоз. СОЭ обычно > 50 мм/ч. Уровни общего Т4 и общего Т3 в сыворотке зависят от распространения и тяжести воспалительного процесса и могут быть повышены. Однако общий Т3 обычно возрастает незначительно, поскольку соотношение Т4 и Т3, попадающих в кровь при активном воспалении щитовидной железы, такое же, как в самой железе. Следует также учитывать, что периферический метаболизм Т4 и Т3 может быть исходно нарушен при нетиреоидных заболеваниях, вызвавших подострый гранулематозный тиреоидит, или при сопутствующих заболеваниях.

- ▶ б. На протяжении нескольких недель после появления симптомов заболевания в сыворотке могут обнаруживаться аутоантитела к тиреоглобулину и 338 микросомальным антигенам. Через несколько месяцев аутоантитела исчезают. Появление аутоантител является, по-видимому, реакцией на попадание тиреоглобулина в кровь, а не отражением первичного аутоиммунного процесса, направленного против клеток щитовидной железы.
- ▶ в. В острой стадии заболевания поглощение радиоактивного йода щитовидной железой всегда снижено и за 24 ч не превышает 3—4% введенной дозы изотопа. Снижение этого показателя обусловлено нарушением захвата йода из-за гибели тироцитов. Повышение уровней T4 и T3 при подостром гранулематозном тиреоидите подавляет секрецию ТТГ, но снижение уровня ТТГ практически не играет роли в уменьшении поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, поскольку пониженное поглощение радиоактивного йода наблюдается и у больных подострым гранулематозным тиреоидитом без тиреотоксикоза. Проба с поглощением радиоактивного йода подтверждает клинический диагноз подострого гранулематозного тиреоидита и позволяет дифференцировать другие заболевания, сопровождающиеся появлением болезненного образования на передней поверхности шеи.

Подострый лимфоцитарный тиреоидит

► Клиническая картина

- Симптомы тиреотоксикоза (нервозность, сердцебиение, тревожность, потливость, непереносимость жары, похудание, частый стул) встречаются часто. Их выраженность колеблется от слабой до значительной в зависимости от тяжести заболевания. Подострый послеродовой лимфоцитарный тиреоидит возникает в интервале от 6 нед до 3 мес после родов.
- б. При физикальном исследовании часто находят диффузный зоб небольших размеров, плотный и безболезненный при пальпации. Почти у половины больных зоба нет.

Лабораторные и инструментальные исследования

а. Содержание гемоглобина и число лейкоцитов нормальные. СОЭ может быть слегка повышена, но это не имеет диагностического значения. Общий Т4, общий Т3, свободный Т4 и свободный Т3 повышены. Однако отношение Т3/Т4 увеличивается не так сильно, как при диффузном токсическом зобе (когда тиреостимулирующие аутоантитела стимулируют секрецию преимущественно Т3). При диффузном токсическом зобе отношение Т3/Т4 обычно превышает 20:1, а при подостром лимфоцитарном тиреоидите оно, как правило, меньше 20:1.

б. В тиреотоксической стадии подострого лимфоцитарного тиреоидита вследствие разрушения фолликулов поглощение радиоактивного йода щитовидной железой за 24 ч обычно не превышает 5%. Исследование поглощения радиоактивного йода щитовидной железой необходимо во всех случаях, когда диагноз диффузного токсического зоба не установлен.

в. Антитиреоидные аутоантитела выявляются более чем у половины больных с подострым лимфоцитарным тиреоидитом. Титр аутоантител изменяется в процессе развития болезни.

Дифференциальная диагностика.

Если диффузный токсический зоб исключен, подострый лимфоцитарный тиреоидит дифференцируют с другими формами тиреотоксикоза, характеризующимися низким поглощением радиоактивного йода щитовидной железой. Анамнез и физикальное исследование почти всегда позволяют различить формы тиреотоксикоза. Например, если в анамнезе имеются указания на недавнее применение йодсодержащих лекарственных средств, прием тиреоидных гормонов или их потребление с пищей, правильный диагноз установить нетрудно

Стадии заболевания и лечение. По течению подострый лимфоцитарный тиреоидит весьма сходен с подострым гранулематозным тиреоидитом.

а. Начальная, или тиреотоксическая, стадия длится от 6 нед до 3—4 мес (редко дольше). Лечение направлено на устранение симптомов тиреотоксикоза. Обычно эффективен пропранолол в дозе 20—40 мг внутрь 3—4 раза в сутки. Антитиреоидные средства, такие, как тиамазол и пропилтиоурацил, неэффективны, и применять их не следует.

б. После тиреотоксической стадии наступает эутиреоидная стадия продолжительностью примерно 3—4 нед; на этой стадии запасы гормонов в щитовидной железе постепенно истощаются.

в. Затем у 25—40% больных развивается гипотиреоидная стадия. Могут появляться не только гормонально-метаболические, но и клинические признаки гипотиреоза. Гипотиреоз сохраняется обычно не дольше 2—3 мес и иногда требует назначения левотироксина (по 0,1—0,15 мг/сут внутрь).

г. После гипотиреоидной стадии обычно наступает эутиреоидная стадия. Однако почти у трети больных сохраняются признаки патологии щитовидной железы: зоб, усиленная реакция ТТГ на экзогенный тиролиберин или даже клинически выраженный гипотиреоз. Поэтому больные, перенесшие подострый лимфоцитарный тиреоидит, нуждаются в длительном наблюдении. Подострый послеродовой лимфоцитарный тиреоидит может рецидивировать при следующей беременности.

Хронический тиреоидит

- ▶ Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото)

Клиническая картина

Заболевание чаще всего выявляют у женщин среднего возраста с бессимптомным зобом. Женщины составляют примерно 95% больных. Клинические проявления многообразны: от небольшого зоба без симптомов гипотиреоза до микседемы. Самый ранний и характерный признак заболевания — увеличение щитовидной железы. Обычные жалобы: ощущение давления, напряженность или боли на передней поверхности шеи. Иногда наблюдаются легкая дисфагия или охриплость голоса. Неприятные ощущения на передней поверхности шеи могут быть вызваны быстрым увеличением щитовидной железы, однако чаще она увеличивается постепенно и бессимптомно. Клиническая картина в момент осмотра определяется функциональным состоянием щитовидной железы (наличием гипотиреоза, эутиреоза или тиреотоксикоза). Симптомы гипотиреоза проявляются только при значительном снижении уровней T4 и T3.

- ▶ При физикальном исследовании обычно обнаруживают симметричный, очень плотный, подвижный зоб, часто неравномерной или узловатой консистенции. Иногда в щитовидной железе пальпируется одиночный узел. в. У пожилых больных (средний возраст — 60 лет) иногда встречается атрофическая форма заболевания — первичный идиопатический гипотиреоз. В таких случаях зоб обычно отсутствует, а дефицит тиреоидных гормонов проявляется вялостью, сонливостью, охриплостью голоса, отечностью лица, брадикардией. Считается, что первичный идиопатический гипотиреоз вызван тиреоблокирующими аутоантителами либо разрушением тироцитов цитотоксическими антитиреоидными аутоантителами.

Лабораторные и инструментальные исследования


- ▶ Примерно у 80% больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом в момент установления диагноза уровни общего Т4, общего Т3 и ТТГ в сыворотке нормальные, но секреторная функция щитовидной железы снижена. На это указывает усиление секреции ТТГ в пробе с тиролиберином (для установления диагноза хронического лимфоцитарного тиреоидита эта проба не обязательна). Более чем у 85% больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом выявляются аутоантитела к тиреоглобулину, к микросомальным антигенам и к йодидпероксидазе. Эти аутоантитела обнаруживаются и при других заболеваниях щитовидной железы (например, у 80% больных диффузным токсическим зобом), но при хроническом лимфоцитарном тиреоидите их титр, как правило, выше

- ▶ При сцинтиграфии щитовидной железы обычно обнаруживают ее симметричное увеличение с неравномерным распределением изотопа. Иногда визуализируется одиночный холодный узел. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой может быть нормальным, пониженным или повышенным. Следует отметить, что сцинтиграфия щитовидной железы и проба с поглощением радиоактивного йода при подозрении на хронический лимфоцитарный тиреоидит имеют небольшое диагностическое значение. Однако ценность результатов этих проб возрастает, если в щитовидной железе обнаружен одиночный узел или если увеличение щитовидной железы продолжается, несмотря на лечение тиреоидными гормонами. В этих случаях проводят тонкоигольную биопсию узла или увеличивающегося участка, чтобы исключить новообразование


Лечение

Средство выбора — тиреоидные гормоны в полной замещающей дозе (левотироксин, 2—3 мкг/кг/сут внутрь).

Цель лечения — устранение гипотиреоза (если он имеет место) и уменьшение зоба крупного размера, особенно при наличии дисфагии и других неприятных ощущений. Заместительная терапия левотироксином эффективна почти всегда; лишь у небольшого числа больных зоб не регрессирует. Лечение левотироксином дает наилучшие результаты в тех случаях, когда клинически выраженный гипотиреоз уже имеется к моменту установления диагноза или если увеличение щитовидной железы началось недавно. Эффективность лечения оценивают не ранее чем через 3—6 мес; только после этого срока можно сделать определенное заключение о регрессии зоба. Если на фоне заместительной гормональной терапии размеры щитовидной железы не уменьшаются, то повышение дозы левотироксина скорее всего не приведет к регрессии зоба. Увеличивать дозу левотироксина имеет смысл только в том случае, когда уровень ТТГ остается повышенным. Следует подчеркнуть, что больные хроническим лимфоцитарным тиреоидитом с гипотиреозом нуждаются в пожизненной заместительной или поддерживающей терапии тиреоидными гормонами



■ Сообщалось об эффективности глюкокортикоидов в случаях быстро растущего зоба с симптомами сдавления возвратного гортанного нерва. Это осложнение наблюдается редко, но если все же решено применить глюкокортикоиды, то их прием должен быть кратковременным, поскольку длительная глюкокортикоидная терапия дает тяжелые побочные эффекты. Мне еще не приходилось встречать больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, непременно нуждающихся в глюкокортикоидах.



Хирургическое вмешательство при хроническом лимфоцитарном тиреоидите показано только при сдавлении возвратного гортанного нерва, которое не удастся устранить левотироксином, а также при подозрении на злокачественное новообразование щитовидной железы.

Гипотиреоз

Клиническая картина

А. Нервная система. Нарушение памяти, заторможенность, депрессия, парестезия (иногда обусловлены туннельными нейропатиями, например синдромом запястного канала), атаксия и снижение слуха, замедление сухожильных рефлексов.

Б. Сердечно-сосудистая система. Брадикардия, снижение сердечного выброса, глухость тонов сердца, ослабление сердечной мышцы, перикардальный выпот, низкая амплитуда зубцов и уплощение или отсутствие зубца Т на ЭКГ. Нарушения работы сердца приводят к отекам. При рентгеноскопии обнаруживают кардиомегалию. Как показывает ЭхоКГ, кардиомегалия обусловлена перикардальным выпотом.

В. ЖКТ. При гипотиреозе часты запоры. Встречается ахлоргидрия, нередко в сочетании с аутоиммунным гастритом. Асцитическая жидкость, как и другие серозные выпоты при гипотиреозе, содержит большое количество белка.

Г. Почки. Снижение экскреции воды может быть обусловлено гипонатриемией. Почечный кровоток и СКФ снижены, но уровень креатинина в сыворотке нормальный.

Д. Система дыхания. Вентиляторные реакции на гипоксию и гиперкапнию ослаблены; при тяжелом гипотиреозе из-за гиповентиляции альвеол и задержки CO₂ может возникнуть тяжелая гиперкапния. В плевральном выпоте содержится много белка.

Е. Опорно-двигательный аппарат. Артралгия, выпот в полостях суставов, мышечные спазмы, ригидность мышц. Уровень КФК в сыворотке может быть очень высоким.

Ж. Кровь. Может встречаться анемия, обычно нормоцитарная. Наличие мегалобластов указывает на сопутствующий аутоиммунный гастрит.

З. Кожа и волосы. Кожа сухая, холодная, желтоватая (из-за накопления каротина), не собирается в складки, на локтях шелушится. Накапливающиеся в коже и подкожной клетчатке гликозаминогликаны, главным образом гиалуроновая кислота, вызывают задержку натрия и воды. Это приводит к развитию микседемы (характерных слизистых отеков). Лицо одутловатое, с грубыми чертами. Оволосение тела скудное, волосы теряют блеск. Часто наблюдается выпадение наружной трети бровей (симптом Хертога).

Диагностика

1. Как правило, для установления диагноза гипотиреоза достаточно определить общий Т4, свободный Т4 (расчетный свободный Т4) и ТТГ в сыворотке.
2. ТТГ. Если при нормальном общем Т4 базальный уровень ТТГ находится у верхней границы нормы (4—10 мЕ/л), это указывает на снижение секреторного резерва щитовидной железы. Уровень ТТГ, равный 10—20 мЕ/л, свидетельствует о более тяжелой дисфункции щитовидной железы, хотя уровень общего Т4 и в этом случае может оставаться нормальным. Если же на фоне нормального или пониженного уровня общего Т4 базальный уровень ТТГ превышает 20 мЕ/л, диагноз первичного гипотиреоза не вызывает сомнений. Поскольку повышение уровня ТТГ — весьма чувствительный маркер первичного гипотиреоза, измерение ТТГ считается наилучшим способом выявления этого заболевания при массовых обследованиях населения. Однако на практике чаще определяют общий Т4 или свободный Т4, поскольку эти методики гораздо дешевле.


Дифференциальная диагностика первичного и вторичного гипотиреоза

При вторичном гипотиреозе нарушена функция аденогипофиза или гипоталамуса. Поэтому снижены концентрации не только Т4, но и ТТГ. В некоторых случаях (особенно при заболеваниях гипоталамуса) уровень ТТГ нормальный, но его гормональная активность снижена. КТ и МРТ позволяют обнаружить изменения гипофиза (чаще всего опухоль) у больных вторичным гипотиреозом. Увеличение размеров турецкого седла (обусловленное гиперплазией тиреотропных клеток аденогипофиза) выявляется и при первичном гипотиреозе. У таких больных размеры турецкого седла нормализуются после лечения тиреоидными гормонами.

Проба с тиролиберином

У здоровых взрослых концентрация ТТГ в сыворотке через 30 мин после в/в введения протирелина повышается не менее чем на 5 мЕ/л (у мужчин старше 40 лет — не менее чем на 2 мЕ/л). Максимальная концентрация ТТГ после стимуляции тиролиберином у здоровых женщин достигает 30 мЕ/л, у здоровых мужчин — 20 мЕ/л. При первичном гипотиреозе секреторная реакция аденогипофиза на тиролиберин не нарушена и пропорциональна базальной концентрации ТТГ: чем выше базальный уровень ТТГ, тем выше уровень ТТГ после стимуляции тиролиберином. Поэтому нет необходимости проводить пробу с тиролиберином для подтверждения диагноза первичного гипотиреоза у больных с высоким базальным уровнем ТТГ и клиническими признаками заболевания. Усиленная секреторная реакция на тиролиберин подтверждает диагноз легкого или умеренного гипотиреоза в тех случаях, когда базальная концентрация ТТГ близка к верхней границе нормы или слегка повышена.

При вторичном гипотиреозе, обусловленном заболеванием гипофиза, секреторная реакция на тиролиберин отсутствует или сильно снижена. Если прирост концентрации ТТГ после стимуляции тиролиберином нормальный, но уровень ТТГ достигает максимума не через 30 мин, а через 60 мин и более, можно заподозрить вторичный гипотиреоз гипоталамической природы.

- 
- Главные критерии диагноза вторичного гипотиреоза:
 - а. Общий Т4 на нижней границе нормы или ниже нормы.
 - б. Заболевания ЦНС.
 - в. Клинические признаки гипотиреоза.
 - г. Низкий базальный уровень ТТГ.

Лечение

Лекарственные средства

- ▶ 1. Левотироксин. Это синтетический T4 (натриевая соль тироксина). Левотироксин — средство выбора для заместительной гормонотерапии. Препарат обеспечивает стабильные уровни не только T4, но и T3. В ЖКТ всасывается примерно 70% левотироксина.
- ▶ 2. Тироид. Это экстракт из лиофилизированных щитовидных желез свиней и крупного рогатого скота, стандартизованный по содержанию йода. Некоторые производители определяют также содержание тиреоидных гормонов в препарате. Соотношение T4/T3 в тироиде примерно 4:1. Через 4—8 ч после приема тироида уровень T3 в сыворотке может превышать норму. По физиологической активности тироид в 1000 раз слабее левотироксина (1 мг тироида соответствует 1 мкг левотироксина).

Лечение

- ▶ 3. Лиотиронин. Это синтетический Т3 (трийодтиронина гидрохлорид). Лиотиронин обычно не применяют для длительной терапии. Его используют для кратковременного лечения, в случаях, когда требуется быстро отменить лечение на короткий срок, а также с диагностическими целями. В ЖКТ всасывается примерно 90% лиотиронина. Через 2—4 ч после приема уровень общего Т3 в сыворотке сильно повышается, а на протяжении последующих 20 ч постепенно уменьшается.
- ▶ 4. Комбинированные препараты тиреоидных гормонов (лиотрикс) были созданы до того, как выяснилось, что Т4 на периферии превращается в Т3. Они содержат синтетические Т4 и Т3 в соотношении 4:1 и выпускаются в различных дозировках. В последнее время применяются редко.

Тиреотоксикоз

Диагностика тиреотоксикоза

Оценка функции щитовидной железы

1. Общий T4 и свободный T4 (расчетный свободный T4) повышены почти у всех больных с тиреотоксикозом.
2. Общий T3 и свободный T3 (расчетный свободный T3) также повышены. Менее чем у 5% больных повышен только общий T3, тогда как общий T4 остается нормальным; такие состояния называют T3-тиреотоксикозом.
3. Базальный уровень ТТГ сильно снижен, либо ТТГ не определяется. Проба с тиролиберином необязательна. Базальный уровень ТТГ снижен у 2% пожилых людей с эутиреозом. Нормальный или увеличенный базальный уровень ТТГ на фоне повышенных уровней общего T4 или общего T3 указывает на тиреотоксикоз, вызванный избытком ТТГ.
4. Поглощение радиоактивного йода (^{123}I или ^{131}I) щитовидной железой за 4, 6 или 24 ч у больных с усиленной секрецией тиреоидных гормонов увеличено, а в тех случаях, когда гормоны пассивно поступают из ткани железы в кровь (подострый тиреоидит), — снижено.

Установление причины тиреотоксикоза

1. Тиреостимулирующие аутоантитела — маркеры диффузного токсического зоба. Выпускаются наборы для определения этих аутоантител методом ИФА.
2. Все аутоантитела к рецепторам ТТГ (включая тиреостимулирующие и тиреоблокирующие аутоантитела) определяют, измеряя связывание IgG из сыворотки больных с рецепторами ТТГ. Эти аутоантитела выявляются примерно у 75% больных с диффузным токсическим зобом. Проба на все аутоантитела к рецепторам ТТГ проще и дешевле, чем проба на тиреостимулирующие аутоантитела.
3. Антитела к микросомальным антигенам и к йодидпероксидазе специфичны для диффузного токсического зоба (а также для хронического лимфоцитарного тиреоидита), поэтому их определение помогает отличить диффузный токсический зоб от других причин тиреотоксикоза.
4. Сцинтиграфию щитовидной железы проводят у больных с тиреотоксикозом и узловым зобом, чтобы выяснить:
 - а. Имеется ли автономный гиперфункционирующий узел, который накапливает весь радиоактивный йод и подавляет функцию нормальной тиреоидной ткани.
 - б. Имеются ли множественные узлы, накапливающие йод.
 - в. Являются ли пальпируемые узлы холодными (гиперфункционирующая ткань располагается между узлами).

Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом

Подострый гранулематозный тиреоидит.

Это редкое заболевание вирусной этиологии. Симптомы: недомогание, лихорадка, боль в области щитовидной железы. Боль иррадирует в уши, при глотании или поворотах головы усиливается. Щитовидная железа при пальпации чрезвычайно болезненная, очень плотная, узловатая. Воспалительный процесс обычно начинается в одной из долей щитовидной железы и постепенно захватывает другую долю. СОЭ повышена, антитиреоидные аутоантитела, как правило, не выявляются, поглощение радиоактивного йода щитовидной железой резко снижено. Начальная (тиреотоксическая) стадия длится несколько недель. На этой стадии может иметь место тиреотоксикоз, обусловленный повреждением ткани железы. Вторая (гипотиреоидная) стадия также продолжается несколько недель; затем наступает выздоровление. Поскольку тиреотоксическая стадия непродолжительна, антитиреоидные средства обычно не применяют. При тахикардии можно использовать пропранолол. Боль и неприятные ощущения в области щитовидной железы часто удается устранить аспирином. Если через несколько дней состояние больного не улучшается, назначают преднизон внутрь по 30—40 мг/сут. Дозу преднизона постепенно уменьшают, а на 7—14-е сутки препарат отменяют.

Хронический лимфоцитарный тиреоидит

При этом заболевании тиреотоксикоз наблюдается очень редко (менее чем в 5% случаев) и, как правило, бывает преходящим. Щитовидная железа может быть совсем не увеличена или очень сильно увеличена, но чаще всего имеется небольшой плотный зоб. При пальпации щитовидная железа безболезненна. Повышение общего Т4 обусловлено повреждением ткани железы. Основные дифференциально-диагностические признаки хронического лимфоцитарного тиреоидита и диффузного токсического зоба:

1. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой при хроническом лимфоцитарном тиреоидите понижено, а при диффузном токсическом зобе повышено.
2. Отношение Т3/Т4 при хроническом лимфоцитарном тиреоидите $< 20:1$, а при диффузном токсическом зобе $> 20:1$.
3. Антитела к микросомальным антигенам выявляются у 85% больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом и не более чем у 30% больных диффузным токсическим зобом.
4. Напротив, тиреостимулирующие аутоантитела обнаруживаются преимущественно при диффузном токсическом зобе.

Подострый лимфоцитарный тиреоидит с преходящим тиреотоксикозом

Это заболевание нередко развивается после родов (в таких случаях его называют подострым послеродовым тиреоидитом). Тиреотоксическая (начальная) стадия подострого послеродового тиреоидита продолжается 4—12 нед, сменяясь гипотиреоидной стадией длительностью

несколько месяцев. Легкая форма подострого послеродового тиреоидита встречается у 8% рожениц. Как правило, болезнь заканчивается выздоровлением. У 25% женщин, перенесших подострый послеродовой тиреоидит, заболевание рецидивирует после повторных родов. Для устранения симптомов тиреотоксикоза в тиреотоксической стадии назначают пропранолол. Антитиреоидные средства не применяют.

Лечение

► Медикаментозное лечение 1. *Антитиреоидные средства.*

- К ним относятся прежде всего тионамиды. Эффективность этих антитиреоидных средств подтверждается более чем 40-летним опытом применения пропилтиоурацила и тиамазола. Эти препараты подавляют синтез тиреоидных гормонов, ингибируя йодидпероксидазу. Кроме того, пропилтиоурацил (но не тиамазол) тормозит периферическое превращение Т₄ в Т₃.
- а. Дозы и режимы. Обычная доза пропилтиоурацила составляет 300—600 мг/сут, а тиамазола — 30—60 мг/сут. Препараты принимают дробно, каждые 8 ч. Оба препарата накапливаются в щитовидной железе. Показано, что дробный прием гораздо эффективнее однократного приема всей суточной дозы. Забывчивым больным назначают тиамазол (но не пропилтиоурацил) 1 раз в сутки. Тиамазол обладает более продолжительным действием, чем пропилтиоурацил.
- б. Наблюдение. В начале лечения больных обследуют не реже 1 раза в месяц, чтобы оценить эффективность терапии и при необходимости корректировать дозу. Если лечение успешно, дозу можно уменьшить на 30—50%. Мы рекомендуем продолжать лечение 1,5—2 года, поскольку имеются данные, что длительная терапия обеспечивает устойчивую ремиссию чаще, чем лечение, продолжающееся всего несколько месяцев и направленное только на устранение симптомов тиреотоксикоза.

Бета-адреноблокаторы

- ▶ Пропранолол быстро улучшает состояние больных, блокируя бетаадренорецепторы. Пропранолол несколько снижает и уровень Т₃, тормозя периферическое превращение Т₄ в Т₃. Этот эффект пропранолола, по-видимому, не опосредуется блокадой бета-адренорецепторов. Обычная доза пропранолола — 20—40 мг внутрь каждые 4—8 ч. Дозу подбирают так, чтобы снизить ЧСС в покое до 70—90 мин⁻¹. По мере исчезновения симптомов тиреотоксикоза дозу пропранолола уменьшают, а по достижении эутиреоза препарат отменяют.
- ▶ Бета-адреноблокаторы устраняют тахикардию, потливость, тремор и тревожность. Поэтому прием бета-адреноблокаторов затрудняет диагностику тиреотоксикоза.
- ▶ Другие бета-адреноблокаторы не более эффективны, чем пропранолол. Селективные бета₁-адреноблокаторы (метопролол) не снижают уровень Т₃.
- ▶ Бета-адреноблокаторы особенно показаны при тахикардии даже на фоне сердечной недостаточности при условии, что тахикардия обусловлена тиреотоксикозом, а сердечная недостаточность — тахикардией. Относительное противопоказание к применению пропранолола — ХОЗЛ.

Лечение радиоактивным йодом.

^{131}I применяют для лечения тиреотоксикоза уже более 40 лет. Этот способ терапии прост и дает хорошие результаты. Лечение должен проводить врач-радиолог. Чтобы лечение было успешным, доза излучения ^{131}I , поглощенного тканью железы, должна составлять 30—40 Гр. Для создания этой дозы больному нужно ввести ^{131}I в таком количестве, чтобы на 1 г веса железы пришлось 2,2—3 МБк ^{131}I . Некоторые эндокринологи используют большие количества ^{131}I . Для расчета общего количества ^{131}I определяют поглощение радиоактивного йода щитовидной железой за 24 ч и оценивают вес железы (по таблицам или по данным сцинтиграфии). Необходимое количество ^{131}I обычно составляет 150—370 МБк; это количество принимают одномоментно или дробно (2—3 порции через 2—3 сут). Как правило, примерно через 6 мес после приема ^{131}I восстанавливается эутиреоз.

Субтотальная резекция щитовидной железы

Предоперационная подготовка.

Субтотальная резекция применяется уже более 50 лет и считается эффективным способом лечения тиреотоксикоза. Операцию проводят только на фоне удовлетворительного самочувствия после восстановления веса. Поэтому в течение нескольких месяцев перед операцией больные должны получать тионамиды. За 7—10 сут до операции добавляют йодиды, чтобы уменьшить кровоснабжение щитовидной железы. Другой метод подготовки к операции — назначение больших доз бета-адреноблокаторов (без тионамидов) на короткий срок. Бета-адреноблокаторы устраняют некоторые симптомы тиреотоксикоза (в частности, нормализуют работу сердца), но не снижают катаболизм. Применение одних бетаадреноблокаторов оправдано при легком тиреотоксикозе, а также в тех случаях, когда больные не переносят тионамиды.

Тиреотоксический криз

Этиология и клиническая картина.

Тиреотоксический криз — это опасное осложнение нелеченного или неправильно леченного тяжелого тиреотоксикоза. Провоцирующие факторы: травма, операция на щитовидной железе, другие хирургические вмешательства, грубая пальпация щитовидной железы, сопутствующие заболевания (например, гастроэнтерит, пневмония), беременность, роды.

Клиническая картина:

резкая тахикардия, мерцательная аритмия, тахипноэ, лихорадка, возбуждение, беспокойство или психоз, тошнота, рвота, понос.

Лечение

1. Общие мероприятия. Инфузионная терапия (жидкости, электролиты); лечение сопутствующих заболеваний (например, антибиотики при инфекциях).

2. Лечение тиреотоксикоза

а. Тионамиды назначают в больших дозах. Пропилтиоурацил: 600 мг сразу, затем по 300 мг каждые 6 ч. Тиамазол: 60 мг сразу, затем по 30 мг каждые 6 ч. При необходимости препараты вводят через зонд.

б. Натриевая соль иоподовой кислоты в дозе 1 г/сут внутрь на протяжении 2 нед. Йодиды: калия йодид внутрь (0,5 мл насыщенного раствора 2 раза в сутки) или натрия йодид в/в (1 г).

в. Непрерывно с помощью кардиомонитора регистрируют ЧСС. Для устранения тахикардии применяют большие дозы пропранолола внутрь (40—80 мг каждые 4—6 ч) или малые дозы в/в (1 мг каждые 5 мин, до 10 раз).

г. Дексаметазон в дозе 4—8 мг/сут (при тяжелых инфекциях противопоказан). При комбинированном применении перечисленных лекарственных средств состояние больного, как правило, значительно улучшается уже через несколько дней. Если медикаментозное лечение неэффективно, прибегают к плазмаферезу или гемосорбции для удаления из крови тиреоидных гормонов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Allannic H, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: A prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 70:675, 1990.
- 2. Bastenie PA, et al. Natural history of primary myxedema. *Am J Med* 79:91, 1985.
- 3. Beck-Peccoz P, et al. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism: Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 312:1085, 1985.
- 4. Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's The Thyroid*, (6th ed). Philadelphia: Lippincott, 1991.
- 5. Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 313:562, 1985.
- 6. Berger SA, et al. Infectious diseases of the thyroid gland. *Rev Infect Dis* 5:108, 1983.
- 7. Drucker DJ, et al. Thyroiditis as the presenting manifestation of disseminated extrapulmonary *Pneumocystis carinii* infection. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1663, 1990.
- 8. Farid NR, et al. Increased frequency of HLA-DR3 and 5 in the syndromes of painless thyroiditis with transient thyrotoxicosis: Evidence for an autoimmune etiology. *Clin Endocrinol* 19:699, 1983.
- 9. Gallant JE, et al. *Pneumocystis carinii* thyroiditis. *Am J Med* 84:303, 1988.
- 10. Guttler RB, et al. *Pneumocystis carinii* thyroiditis: Report of three cases, and a review of the literature. *Arch Intern Med* 153:393, 1993.

- 11. Kaptein EM, et al. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 51:387, 1980.
- 12. Larsen PR. Feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N Engl J Med* 306:23, 1982.
- 13. Lombardi A, et al. Amiodarone and the thyroid. In JH Oppenheimer (ed), *Thyroid Today*. Lincolnshire IL: Boots Pharmaceuticals 13:1, 1990.
- 14. Melmed S, et al. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 53:997, 1981.
- 15. Mooradian AD, et al. Decreased serum triiodothyronine is associated with increased concentrations of tumor necrosis factor. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1239, 1990.
- 16. Nicoloff JT, Spencer CA. The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 71:553, 1990.
- 17. Ross DS, et al. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an outpatient endocrine clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 71:764, 1990. 335
- 18. Schimmel M, Utiger RD. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. *Ann Intern Med* 87:760, 1977.
- 19. Silva JE. Effects of iodine and iodine-containing compounds on thyroid function. *Med Clin North Am* 69:881, 1985.
- 20. Simons RJ, et al. Thyroid dysfunction in elderly hospitalized patients: Effect of age and severity of illness. *Arch Intern Med* 150:1249, 1990.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ