

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Кафедра внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии**

**О. Н. ВАСИЛЬКОВА, Я. А. БОРОВЕЦ**

# **ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Учебно-методическое пособие  
для студентов 5, 6 курсов лечебного факультета  
и 5 курса медико-диагностического факультета  
учреждений высшего медицинского образования**

**Гомель  
2019**

УДК 616.441(072)

ББК 54.151.2я73

В 19

**Рецензенты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой эндокринологии

Белорусского государственного медицинского университета

***Т. В. Мохорт;***

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий хирургическим отделением

(трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии)

Республиканского научно-практического центра  
радиационной медицины и экологии человека

***А. В. Величко***

**Василькова, О. Н.**

В 19 **Заболевания щитовидной железы:** учеб.-метод. пособие для студентов 5, 6 курсов лечебного факультета и 5 курса медико-диагностического факультета учреждений высшего медицинского образования / О. Н. Василькова, Я. А. Боровец. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2019. — 36 с.

ISBN 978-985-588-110-1

В учебно-методическом пособии затронуты основные вопросы патогенеза, диагностики и лечения тиреоидной патологии.

Предназначено для студентов 5, 6 курсов лечебного факультета и 4 курса медико-диагностического факультета учреждений высшего медицинского образования.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 27 октября 2018, протокол № 8.

УДК 616.441(072)

ББК 54.151.2я73

ISBN 978-985-588-110-1

© Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	4
Анатомия и физиология щитовидной железы .....	4
Классификация заболеваний щитовидной железы .....	7
Болезнь Грейвса .....	8
Гипотиреоз .....	16
Аутоимунный тиреоидит .....	21
Подострый тиреоидит .....	23
Острый тиреоидит .....	25
Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб .....	27
Диффузный эутиреоидный зоб .....	30
Литература .....	34

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы и их осложнения представляют интерес для врачей разных специальностей. Число пациентов с заболеваниями щитовидной железы неуклонно растет преимущественно за счет аутоиммунных процессов и злокачественных опухолей. В последние годы достигнуты определенные успехи в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы благодаря внедрению в широкую практику ультразвуковых методов исследования и пункционной биопсии. Быстрое развитие тиреодологии, изменившиеся в последние годы подходы к обследованию и лечению пациентов с заболеваниями щитовидной железы, обусловили необходимость создания данного учебно-методического пособия.

## АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа состоит из двух долей и соединяющего их перешейка. Перешеек может отсутствовать, и тогда доли связаны тонкой соединительнотканной перемычкой.

У 30 % людей имеется пирамидальный отросток, который представляет собой узкую долю железы, пирамидальной или конусовидной формы, различной величины. Пирамидальный отросток обычно отходит не точно от средней линии, а от угла между перешейком и долей, чаще левой, и простирается вверх впереди щитовидного хряща, иногда до подъязычной кости.

Щитовидная железа покрыта двумя фасциальными листками.

Внутренний листок, или собственная капсула щитовидной железы, представляет собой тонкую фиброзную пластинку, которая срастается с паренхимой железы и, посылая отростки в толщу железы, делит ее на отдельные дольки.

Так называемый наружный листок представляет собой висцеральный листок IV фасции шеи, который образует фасциальное влагалище для внутренностей шеи — глотка, пищевод, гортань, трахея и щитовидная железа.

Между капсулой щитовидной железы и влагалищем имеется щелевидное пространство, заполненное рыхлой клетчаткой, в которой лежат артерии, вены, нервы и околощитовидные железы.

**Кровоснабжение щитовидной железы** осуществляется четырьмя артериями — парные верхние и нижние щитовидные артерии. Иногда имеется еще непарная щитовидная артерия.

**Иннервация щитовидной железы** осуществляется ветвями симпатического, блуждающего, а также подъязычного и языкоглоточного нервов.

В паренхиме щитовидной железы различают три вида клеток (рисунок 1), которые различаются ультраструктурно, гистохимически и функционально. Основную массу клеток паренхимы железы составляют **фолликулярные (А-клетки)**, которые синтезируют **тироксин и трийодтиронин**.

**В-клетки** (клетки Ашкенази — Гюртле), которые отличаются высокой метаболической активностью и способны накапливать серотонин и другие биогенные моноамины. Это большие клетки, часто ассоциированные с фолликулярным раком щитовидной железы, при микроскопическом исследовании имеют розовый цвет.

**Околофолликулярные С-клетки**, которые продуцируют **кальцитонин (тиреокальцитонин)**.

Щитовидная железа продуцирует йодсодержащие гормоны (тироксин и трийодтиронин) и кальцитонин.

Клетки щитовидной железы синтезируют тиреоглобулин, молекула которого содержит ряд аминокислот и в их числе тирозин. Тирозин и йод являются исходными продуктами для синтеза тиреоидных гормонов.

Йод поступает в организм с пищей и водой. Суточная потребность человека в йоде составляет 150 мкг. Конечным продуктом биосинтеза и активными гормональными соединениями являются тетраiodтиронин, или тироксин (Т4), и трийодтиронин (Т3), которые отличаются содержанием йода (четыре и три атома йода соответственно).

Необходимым структурным компонентом тиреоидных гормонов является йод (рисунок 2). Этот микроэлемент практически полностью всасывается в кишечнике, откуда в ионизированной форме поступает в плазму крови. Перенос йода внутрь тироцита энергозависим и осуществляется сопряженно с обратной транспортировкой натрия натрий-йодидным симпортером (NIS). В клетках ион йода окисляется, после чего подвергается органификации, присоединяясь к остаткам молекул аминокислоты тирозина, которые присутствуют в тиреоглобулине, синтезируемом фолликулярными клетками. После этого тиреоглобулин изменяет свою структуру таким образом, что тирозильные остатки сближаются друг с другом, облегчая реакцию конденсации между ними. Йодирование тирозильных остатков и реакция конденсации происходят при участии тиреоидной

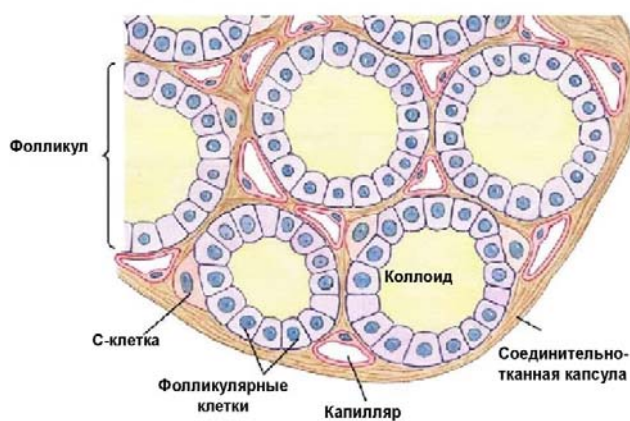


Рисунок 1 — Гистологическое строение щитовидной железы

пероксидазы (ТПО), локализованной в микросомальной фракции фолликулярных клеток. Далее содержащий связанные йодтиронины тиреоглобулин транспортируется через апикальную мембрану и откладывается в коллоидной полости фолликула, после чего вновь поступает в тироциты, перемещается к их базальной мембране, высвобождает йодтиронины, которые выделяются в кровь. Попав в кровь, Т4 и Т3 разносятся по организму в основном в связанном с белками плазмы (тироксинсвязывающий глобулин, преальбумин (транстиретин), альбумин) виде. Период полужизни в крови для Т4 равен 7–9 дням, для Т3 — 2 дням.

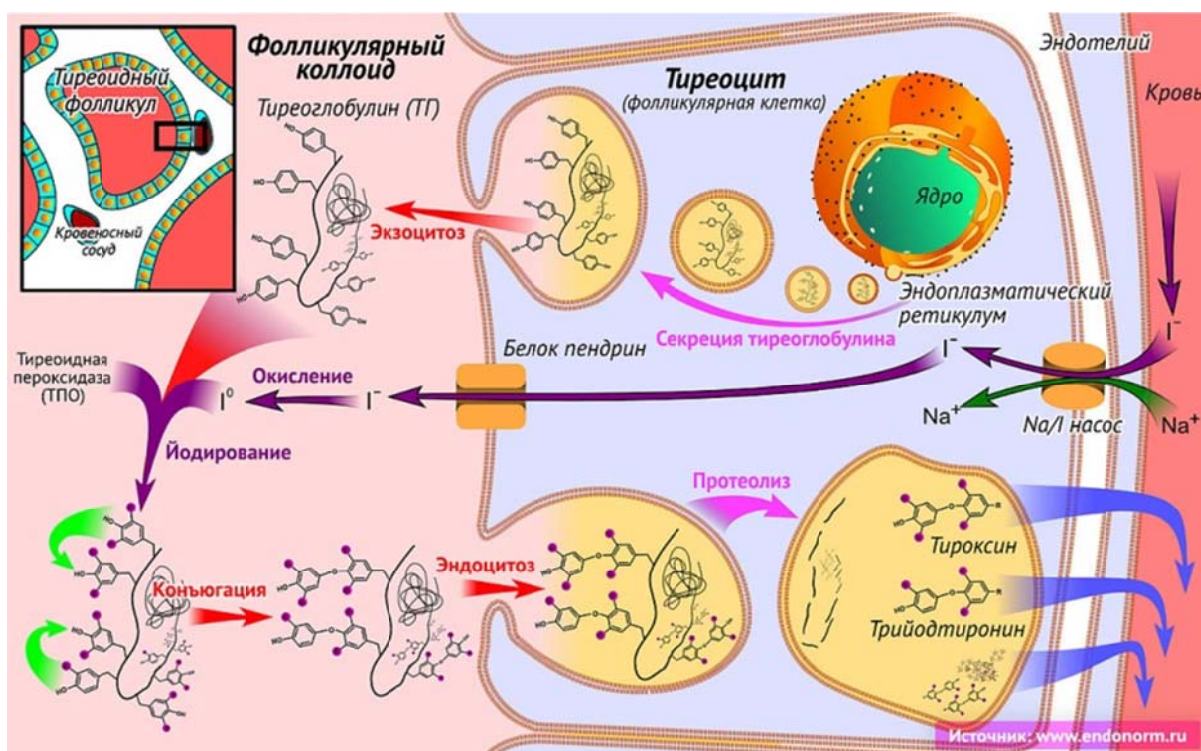


Рисунок 2 — Синтез тиреоидных гормонов

Свободные йодтиронины относительно легко проникают сквозь мембрану клеток. Внутриклеточные эффекты тиреоидных гормонов тесно связаны с процессами их метаболизма (в первую очередь с механизмами дейодирования). Самым важным из таких превращений является конверсия Т4 в более активный Т3. Поскольку с рецепторами тиреоидных гормонов непосредственно взаимодействует преимущественно Т3, а не Т4, последний принято рассматривать как прогормон, а Т3 — как истинный гормон. Т3, воздействуя на специфические ядерные рецепторы, которые присутствуют в большинстве клеток, приводит к изменению экспрессии различных генов, что проявляется физиологическими эффектами тиреоидных гормонов, главным из которых является регуляция и поддержание основного обмена. Лишь 5–10 % циркулирующего в крови Т3 синтезируется непосредственно ЩЖ; его большая часть образуется в результате дейоди-

рования Т4 в периферических тканях. Превращение (конверсия) Т4 в Т3 катализируется различными дейодиназами, обладающими тканевой специфичностью.

Функция ЩЖ регулируется аденогипофизом по принципу отрицательной обратной связи. Тиреотропный гормон (ТТГ) гипофиза стимулирует продукцию тиреоидных гормонов, которые подавляют продукцию ТТГ.

Эффекты тиреоидных гормонов многообразны. Они обеспечивают поддержание основного обмена в большинстве клеток, регулируя их метаболическую активность, а также процессы пролиферации и апоптоза. Нормальный уровень тиреоидных гормонов необходим для функционирования всех без исключения систем организма, а при нарушениях функции ЩЖ патологические изменения носят полисистемный характер. Тиреоидные гормоны необходимы для формирования нервной и других систем плода и новорожденного. Дефицит тироксина в этот период приводит к значительным неврологическим нарушениям. В целом эффект тиреоидных гормонов традиционно описывается как калоригенный: под их действием происходит повышение основного обмена за счет роста потребления кислорода и увеличения теплопродукции тканей.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Общепринятая классификация заболеваний ЩЖ отсутствует. Наиболее простой принцип, который мог бы лечь в основу такой классификации — функциональный (синдромальный), т. е. в зависимости от функции ЩЖ (гипертиреоз, гипотиреоз, эутиреоз). В таблице 1 представлен сокращенный вариант такой классификации.

Предваряя обсуждение классификации необходимо рассмотреть ряд терминологических вопросов. Под термином «**тиреотоксикоз**» подразумевается клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов в организме, при этом патогенетически он подразделяется на три варианта:

- **Гипертиреоз** — гиперпродукция тиреоидных гормонов ЩЖ (болезнь Грейвса, многоузловой токсической зоб).

- **Деструктивный (тиреолизический) тиреотоксикоз**, который представляет собой типовую патологическую реакцию ЩЖ на ряд внешних и внутренних факторов, заключающуюся в массивной деструкции тиреоидных фолликулов с выходом их содержимого (тиреоидных гормонов) в кровеносное русло. При этом варианте гиперфункция ЩЖ отсутствует. Заболевания, протекающие с деструктивным тиреотоксикозом,

например подострый и послеродовой тиреоидиты, сопровождаются значительно менее выраженным тиреотоксикозом, чем обусловленные гиперфункцией ЩЖ (болезнь Грейвса). Кроме того, они как правило имеют хороший прогноз.

• **Медикаментозный тиреотоксикоз**, связанный с передозировкой препаратов тиреоидных гормонов.

Таблица 1 — Функциональная (синдромальная) классификация заболеваний щитовидной железы

<b>Синдром тиреотоксикоза</b>
1. Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов ЩЖ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Болезнь Грейвса.</li> <li>• Многоузловой токсический зоб.</li> </ul> 2. Тиреотоксикоз, обусловленный продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ (хорионэпителиома, struma ovarii).         3. Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Медикаментозный тиреотоксикоз.</li> <li>• Тиреотоксическая фаза деструктивных тиреоидитов (подострый, послеродовой).</li> </ul>
<b>Синдром гипотиреоза</b>
1. Первичный гипотиреоз. 2. Гипотиреоз центрального генеза (вторичный). 3. Нарушение транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов.
<b>Заболевания ЩЖ, протекающие без нарушения функции</b>
1. Эутиреоидный зоб: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зоб, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов.</li> <li>• Зоб, обусловленный зобогенными веществами.</li> </ul> 2. Тиреоидная неоплазия: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доброкачественные опухоли.</li> <li>• Злокачественные опухоли.</li> </ul> 3. Тиреоидиты.

## БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА

Болезнь Грейвса (болезнь Базедова, диффузный токсический зоб) — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией:

- эндокринной офтальмопатией;
- претибиальной микседемой;
- акропатией.



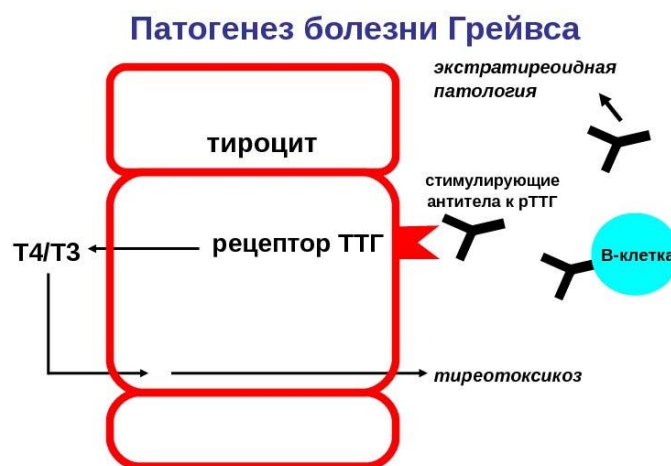
Впервые заболевание было описано в 1825 г. Калемом Парри, в 1835 г. — Робертом Грейвсом, а в 1840 г. — Карлом фон Базедовым.

В нашей стране в качестве синонима термина «болезнь Грейвса» до последнего времени традиционно используется термин «диффузный токсический зоб», который не лишен ряда существенных недостатков. Во-первых, он характеризует лишь макроскопическое (диффузный зоб) и функциональное (токсический) изменение ЩЖ, которое не является обязательным для болезни Грейвса: с одной стороны, увеличения железы может не быть, с другой, он может быть не диффузным. Кроме того, диффузное увеличение ЩЖ в сочетании с тиреотоксикозом может иметь место при других ее заболеваниях. Использование более широкого термина «болезнь», а не просто «токсический зоб», более оправдано, поскольку он в большей мере подчеркивает системность аутоиммунного процесса. Кроме того, во всем мире традиционно используется и узнается именно термин «болезнь Грейвса», а в немецко-говорящих странах — «болезнь Базедова».

### *Этиология*

Болезнь Грейвса (БГ) является мультифакторным заболеванием, при котором генетические особенности иммунного реагирования реализуются на фоне действия факторов окружающей среды. Наряду с этнически ассоциированной генетической предрасположенностью (носительство гаплотипов HLA-B8, -DR3 и -DQA1\*0501 у европейцев), в патогенезе болезни Грейвса определенное значение придается психосоциальным и средовым факторам. Эмоциональные стрессорные и экзогенные факторы, такие как курение, могут способствовать реализации генетической предрасположенности к болезни Грейвса. Курение повышает риск развития болезни Грейвса в 1,9 раза, а развития эндокринной офтальмопатии при уже имеющейся болезни Грейвса — в 7,7 раза. Болезнь Грейвса в ряде случаев сочетается с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями (сахарный диабет 1 типа, первичный гипокортицизм) — такое сочетание принято обозначать как аутоиммунный полигландулярный синдром II типа.

В результате нарушения иммунологической толерантности, аутореактивные лимфоциты (CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, В-лимфоциты) при участии адгезивных молекул (ICAM-1, ICAM-2, E-селектин, VCAM-1, LFA-1, LFA-3, CD44) инфильтрируют паренхиму ЩЖ, где распознают ряд антигенов, которые презентруются дендридными клетками, макрофагами и В-лимфоцитами. В дальнейшем цитокины и сигнальные молекулы инициируют антигенспецифическую стимуляцию В-лимфоцитов, в результате чего начинается продукция специфических иммуноглобулинов против различных компонентов тироцитов. В патогенезе болезни Грейвса основное значение придается образованию стимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Патогенез болезни Грейвса**

В отличие от большинства других аутоиммунных заболеваний при болезни Грейвса происходит не разрушение, а стимуляция органа-мишени. В данном случае аутоантитела вырабатываются к фрагменту рецептора ТТГ, который находится на мембране тироцитов. В результате взаимодействия с антителом этот рецептор приходит в активное состояние, запуская пострецепторный каскад синтеза тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз) и, кроме того, стимулируя гипертрофию тироцитов (увеличение ЩЖ). По не вполне понятным причинам сенсibilизированные к антигенам ЩЖ Т-лимфоциты инфильтрируют и вызывают иммунное воспаление в ряде других структур, таких как ретробульбарная клетчатка (эндокринная офтальмопатия), клетчатка передней поверхности голени (прептибиальная микседема).

### ***Патогенез***

Клинически наиболее значимым синдромом, развивающимся при болезни Грейвса вследствие гиперстимуляции ЩЖ антителами к рецептору ТТГ, является тиреотоксикоз. Патогенез изменений со стороны органов и систем, развивающихся при тиреотоксикозе, заключается в значительном повышении уровня основного обмена, которое со временем приводит к дистрофическим изменениям. Самыми чувствительными к тиреотоксикозу структурами, в которых наиболее высока плотность рецепторов к тиреоидным гормонам, являются сердечно-сосудистая (особенно миокард предсердий) и нервная системы.

### ***Эпидемиология***

Женщины болеют в 8–10 раз чаще, в большинстве случаев между 30 и 50 годами.

### ***Клинические проявления***

Для болезни Грейвса, в большинстве случаев, характерен относительно короткий анамнез: первые симптомы обычно появляются за 4–6 месяцев до обращения к врачу и постановки диагноза. Как правило ключевые жалобы связаны с изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, так называемым катаболическим синдромом и эндокринной офтальмопатией.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка N., 35 лет, поступила с жалобами на тошноту, многократную рвоту желудочным содержимым, не приносящую облегчения, сердцебиение, повышение АД при самоконтроле до 160 на фоне нарастающей резкой общей слабости. С 2009 года впервые отметила потемнение кожных покровов. В последующем появились и стали нарастать общая слабость, стойкая артериальная гипотензия до 80 и 60 мм рт. ст. Изначально симптомы были расценены как проявление сосудистой дистонии. Развитие резкой слабости, тошноты, неоднократной рвоты стало причиной госпитализации. При исследовании крови выявлено: ТТГ — 10,53 (до 3,3), св. Т<sub>4</sub> — 12,4 (10–25), АТ к ТПО норма, АТ к ТГ норма, кортизол - 13,9 (180–650), АКТГ — 2203. Пациентке был поставлен диагноз: первичная надпочечниковая недостаточность, АИТ, первичный гипотиреоз. Назначено лечение: гидрокортизон 5 мг/сут, флудрокортизон 0,05 мг/сут, левотироксин 50 мкг утром. В последующем доза гидрокортизона была увеличена до 10 мг, левотироксина — до 67,5 мкг. При плановом контроле через 2 года ТТГ ниже нижней границы, после чего доза тироксина была постепенно снижена вплоть до полной отмены. В тот же период времени пациентка стала отмечать нарастание общей слабости, потемнение кожных покровов, сердцебиение, похудание. В связи с вышеуказанными жалобами была госпитализирована. При осмотре кожные покровы смуглые, гиперпигментация кожных складок. ЩЖ при пальпации не увеличена, лимфатические узлы не пальпируются. Тремор пальцев рук. АД 100×70 мм рт. ст., ЧСС 110 в минуту. На основании данных анамнеза, объективного обследования пациентке был выставлен предварительный диагноз: аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа: первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, декомпенсация; болезнь Грейвса, манифестный неосложненный тиреотоксикоз. В ходе обследования выявлена гипогликемия до 3,0 ммоль/л, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипербилирубинемия. При гормональном исследовании: ТТГ-0,011 (0,4–4,0), св.Т<sub>4</sub> 44,41 (7,86–14,41), АТ к рТТГ-6,82 (менее 1), кортизол — 6 (170–720). По данным УЗИ ЩЖ паренхима гипоехогенна, неоднородна, кровотоков при ЦДК усилен, объем 12,97.

**Комментарий:** У пациентки имелось сочетание первичной надпочечниковой недостаточности и аутоиммунного заболевания ЩЖ. На момент манифестации АПС-2 у пациентки был диагностирован гипотиреоз, по поводу чего в течение двух лет она принимала левотироксин с заместительной целью в дозе 67,5 мкг/сут. В дальнейшем у нее развился тиреотоксикоз, что и стало причиной резкой декомпенсации надпочечниковой недостаточности.

Основным симптомом со стороны *сердечно-сосудистой системы* является тахикардия и достаточно выраженные ощущения сердцебиений. ЧСС в покое при синусовой тахикардии, обусловленной тиреотоксикозом, может достигать 120–130 уд/мин.

Как правило выражен *катаболический синдром*, проявляющийся прогрессирующим похудением (порой на 10–15 кг и более, особенно у лиц с исходным избытком веса) на фоне нарастающей слабости и повышенного аппетита. Кожа больных горячая, иногда имеется выраженный гипергидроз. Характерно чувство жара, пациенты не мерзнут при достаточно низкой температуре в помещении. У некоторых пациентов (особенно в пожилом возрасте) может быть выявлен вечерний субфебрилитет.

Изменения со стороны *нервной системы* характеризуются психической лабильностью: эпизоды агрессивности, возбуждения, хаотичной непродуктивной деятельности сменяются плаксивостью, астенией (раздражительная слабость).

Для тиреотоксикоза характерны мышечная слабость и уменьшение объема мускулатуры, особенно проксимальных мышц рук и ног. Иногда развивается достаточно выраженная *миопатия*.

Интенсификация костной резорбции приводит к развитию *синдрома остеопении*, а сам ти-

реотоксикоз рассматривается как один из наиболее важных факторов риска остеопороза. Частыми жалобами пациентов являются выпадение волос, ломкость ногтей.

Изменения со стороны *желудочно-кишечного тракта* развиваются достаточно редко. У пожилых пациентов в ряде случаев может быть диарея. Нарушения менструального цикла встречаются достаточно редко. В отличие от гипотиреоза, тиреотоксикоз умеренной выраженности может не сопровождаться снижением *фертильности* и не исключает возможности наступления беременности. Антитела к рецептору ТТГ проникают через плаценту, в связи с чем у детей, рожденных (1 %) от женщин с болезнью Грейвса (иногда спустя годы после проведенного радикального лечения), может развиваться транзиторный неонатальный тиреотоксикоз. У мужчин тиреотоксикоз достаточно часто сопровождается эректильной дисфункцией. При тяжелом тиреотоксикозе у ряда пациентов выражены симптомы тиреогенной (относительной) *надпочечниковой недостаточности*, которую необходимо дифференцировать от истинной.

К уже перечисленным симптомам добавляются гиперпигментация кожи, открытых частей тела (*симптом Еллинека*), артериальная гипотензия.

В большинстве случаев при болезни Грейвса происходит **увеличение размеров ЩЖ**, которое, как правило, имеет диффузный характер. Нередко железа увеличена значительно. Тем не менее зоб не является облигатным симптомом Болезни Грейвса, поскольку он отсутствует не менее чем у 25–30 % пациентов.

Ключевое значение в диагностике болезни Грейвса имеют изменения со стороны глаз, и являются своеобразной *«визитной карточкой»* болезни Грейвса, т. е. их обнаружение у пациента с тиреотоксикозом практически однозначно свидетельствует именно о болезни Грейвса, а не о другом заболевании. Очень часто благодаря наличию выраженной офтальмопатии (ЭОП) в сочетании с симптомами тиреотоксикоза диагноз болезни Грейвса очевиден уже при осмотре пациента.

Другим редким (менее 1 % случаев), ассоциированным с Болезнью Грейвса, заболеванием является претиббиальная микседема. Патогенез поражения клетчатки претиббиальной области, вероятно, аналогичен таковому при ЭОП. Кожа передней поверхности голени становится отечной, уплотненной, пурпурно-красного цвета («апельсиновая корка»), часто сопровождается эритемой и зудом.

Весьма редким осложнением Болезни Грейвса (крайне редко других заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом) является **тиреотоксический криз**, патогенез которого не вполне понятен, так как криз может развиваться и без запредельного повышения уровня тиреоидных гормонов в крови. Причиной тиреотоксического криза могут оказаться сопутствующие болезни Грейвса острые инфекционные заболевания, проведение опе-

ративного вмешательства или терапии радиоактивным йодом на фоне выраженного тиреотоксикоза, отмена тиреостатической терапии, введение пациенту контрастного йодсодержащего препарата.

Клинические проявления тиреотоксического криза включают резкое утяжеление симптомов тиреотоксикоза, гипертермию, спутанность сознания, тошноту, рвоту, иногда диарею. Регистрируется синусовая тахикардия свыше 120 уд/мин. Нередко отмечается мерцательная аритмия, высокое пульсовое давление с последующей выраженной гипотонией. В клинической картине может доминировать сердечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром. Нередко выражены проявления относительной надпочечниковой недостаточности в виде гиперпигментации кожи. Кожные покровы могут быть желтушны вследствие развития токсического гепатоза. При лабораторном исследовании может выявляться лейкоцитоз (даже при отсутствии сопутствующей инфекции), умеренная гиперкальциемия, повышение уровня щелочной фосфатазы. Смертность при тиреотоксическом кризе достигает 30–50 %.

### ***Диагностика***

К диагностическим критериям болезни Грейвса относят:

1. Лабораторно подтвержденный тиреотоксикоз (ТТГ↓, Т4 и/или Т3 ↑).
2. Эндокринную офтальмопатию (60–80 % случаев).
3. Диффузное увеличение объема ЩЖ (60–70 %).
4. Диффузное усиление захвата  $^{99m}\text{Tc}$  по данным скинтиграфии ЩЖ.
5. Повышенный уровень антител к рецептору ТТГ.

На первом этапе диагностики болезни Грейвса необходимо подтвердить, что имеющаяся у пациента клиническая симптоматика (тахикардия, похудение, тремор) обусловлена синдромом тиреотоксикоза. С этой целью проводят гормональное исследование, которое обнаруживает снижение или даже полное подавление уровня ТТГ и повышение уровней Т4 и/или Т3.

Дальнейшая диагностика направлена на дифференцировку болезни Грейвса от других заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом. При наличии клинически выраженной ЭОП диагноз болезни Грейвса практически очевиден. В ряде случаев при отсутствии явной ЭОП имеет смысл осуществить ее активный поиск при помощи инструментальных методов (УЗИ и МРТ-орбит).

УЗИ при болезни Грейвса, как правило, обнаруживает диффузное увеличение ЩЖ и характерную для всех ее аутоиммунных заболеваний гипэхогенность. Определение объема ЩЖ помимо всего необходимо для выбора метода лечения, так как прогноз консервативной тиреостатической терапии при зобе большого размера достаточно плохой.

Проведение скинтиграфии ЩЖ в типичных случаях (тиреотоксикоз, ЭОП, диффузный зоб, молодой возраст пациента) не обязательно. В менее очевидных ситуациях этот метод позволяет дифференцировать болезнь

Грейвса от заболеваний, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом (послеродовый, подострый тиреоидиты) или от функциональной автономии ЩЖ (многоузловой токсический зоб с «горячими» узлами).

При болезни Грейвса не менее чем у 70–80 % пациентов определяются циркулирующие антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ), тем не менее они неспецифичны для этого заболевания и встречаются при любой другой аутоиммунной патологии ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит, послеродовый тиреоидит). В ряде случаев повышение уровня АТ-ТПО можно расценивать как косвенный диагностический признак болезни Грейвса, когда речь идет о ее дифференциальной диагностики от неаутоиммунных заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом (функциональная автономия ЩЖ). Достаточно специфическим тестом для диагностики и дифференциальной диагностики болезни Грейвса является определение уровня антител к рецептору ТТГ, которым при этом заболевании придается основное патогенетическое значение. Тем не менее следует учесть, что в ряде случаев эти антитела не выявляются у пациентов с явной болезнью Грейвса, что связано с несовершенством относительно недавно появившихся тест-систем.

### *Лечение*

Существует три метода лечения болезни Грейвса:

- консервативное лечение тиреостатическими препаратами;
- хирургическое лечение;
- радиоактивная терапия  $^{131}\text{I}$ .

При этом ни один из них не является этиотропным. В разных странах удельный вес использования указанных методов лечения традиционно отличается. Так, в Европейских странах и в РБ в качестве первичного метода лечения наиболее принята консервативная терапия тиреостатиками, в США подавляющее большинство пациентов получает терапию  $^{131}\text{I}$ .

**Консервативная терапия** осуществляется при помощи препаратов тиомочевины, к которым относится тиамазол (мерказолил, тирозол, метизол) и пропилтиоурацила (ПТУ, пропицил). Механизм действия обоих препаратов заключается в том, что они активно накапливаются в ЩЖ и блокируют синтез тиреоидных гормонов благодаря ингибированию тиреоидной пероксидазы, которая осуществляет присоединение йода к остаткам тирозина в тиреоглобулине. Существуют достаточно противоречивые данные о том, что тиамазол параллельно оказывает некое иммуномодулирующее действие, которое в ряде случаев способствует ремиссии заболевания.

Тиреостатическая терапия может назначаться либо в плане подготовки пациента к другим методам лечения (операция), которые проводятся на фоне эутиреоза, либо в виде курса тиреостатической терапии продолжительностью 12–18 мес. Длительную (12–18 мес.) консервативную терапию имеет смысл

планировать далеко не у всех пациентов. В первую очередь, речь идет о пациентах с умеренным увеличением объема ЩЖ (до 35–40 мл); при зобе больших размеров после отмены тиреостатиков неминуемо разовьется тиреотоксикоз. Кроме того, консервативную терапию не следует планировать у пациентов с тяжелыми осложнениями тиреотоксикоза (мерцательная аритмия, выраженный остеопороз и др.). Практически бесперспективно и небезопасно для пациента назначение повторных курсов лечения при развитии рецидива тиреотоксикоза спустя 12–18 мес. тиреостатической терапии.

Если пациенту планируется проведение курса тиреостатической терапии, тионамиды в начале назначаются в относительно больших дозах: 30–40 мг тиамазола (на 1–2 приема) или ПТУ — 300–400 мг (на 3 приема). На фоне такой терапии спустя 4–6 нед. у 80–90 % пациентов с тиреотоксикозом средней тяжести удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня свободного Т4 и Т3. Уровень ТТГ может еще долго оставаться сниженным. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, большинству пациентов целесообразно назначение бета-адреноблокаторов (пропранолол — 120–180 мг/сут, атенолол — 50–100 мг/сут), которые достаточно быстро купируют многие сердечно-сосудистые симптомы тиреотоксикоза. После нормализации уровня свободного Т4 доза тиреостатика снижается до поддерживающей (5–15 мг тиамазола в день).

В дальнейшем возможно два варианта тиреостатической терапии.

**Первый вариант (схема «блокируй»)** подразумевает назначение небольшой (5–10 мг/сут тиамазола) одного только тиреостатического препарата.

**При втором варианте (схема «блокируй и замещай»)** — совместно с относительно большей дозой тиреостатика (10–20 мг тиамазола) назначается левотироксин (L-T4), который предотвращает развитие у пациента медикаментозного гипотиреоза. Критерием адекватности терапии является стойкое поддержание нормального уровня Т4 и ТТГ (последний может приходиться в норму на протяжении нескольких месяцев от начала лечения).

Поддерживающая терапия продолжается от 12 до 18 мес. На протяжении всего лечения у пациента необходимо проводить определение уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Редким, но грозным осложнением тионамидов (как тиамазола, так и ПТУ) является агранулоцитоз, очень редко — изолированная тромбоцитопения. После окончания курса лечения препараты отменяются; наиболее часто рецидив развивается в течение первого года после прекращения терапии. Вероятность развития рецидива даже среди пациентов с небольшим исходным увеличением ЩЖ достаточно высока и достигает 70–75 %. В случае развития рецидива тиреотоксикоза, а также если пациент исходно не соответствует критериям, делающим проведение длительной тиреостатической терапии целесообразным, ему показано радикальное лечение: операция или терапия <sup>131</sup>I.

**Целью оперативного лечения**, равно как и терапии  $^{131}\text{I}$ , является удаление всей ЩЖ, с одной стороны обеспечивающее развитие послеоперационного гипотиреоза (который достаточно легко компенсируется), а с другой — исключаящее любую возможность рецидива тиреотоксикоза.

В большинстве стран мира основная часть пациентов с болезнью Грейвса, равно как и с другими формами токсического зоба, в качестве основного метода радикального лечения получает терапию радиоактивным  $^{131}\text{I}$ . Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно недорог, лишен тех осложнений, которые могут развиваться во время операции на ЩЖ. Единственными противопоказаниями к лечению  $^{131}\text{I}$  являются беременность и грудное вскармливание. В значимых количествах  $^{131}\text{I}$  накапливается только в ЩЖ; после попадания в нее он начинает распадаться с выделением бета-частиц, которые имеют длину пробега около 1–1,5 мм, что обеспечивает локальную лучевую деструкцию тироцитов. Существенное преимущество заключается в том, что лечение  $^{131}\text{I}$  можно проводить без предварительной подготовки тиреостатиками.

Особенность лечения болезни Грейвса во время беременности заключается в том, что тиреостатик назначается в минимально необходимой дозе (только по схеме «блокируй»), которая необходима для поддержания уровня свободного Т4 на верхней границе нормы или несколько выше нее. Обычно по мере увеличения сроков беременности потребность в тиреостатике уменьшается и большинство женщин после 25–30 недели препарат вообще не принимает. Тем не менее у большинства из них после родов (обычно через 3–6 мес.) развивается рецидив заболевания.

Лечение тиреотоксического криза подразумевает интенсивные мероприятия с назначением больших доз тиреостатиков каждые 6 ч, при невозможности самостоятельного приема пациентом — через назогастральный зонд. Кроме того, назначаются  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол: 160–480 мг в день *per os* или *in vivo* из расчета 2–5 мг/ч), глюкокортикоиды (гидрокортизон: 50–100 мг каждые 4 ч или преднизолон (60 мг/сут), дезинтоксикационную терапию (физиологический раствор, 10 % раствор глюкозы) под контролем гемодинамики. Эффективным методом лечения тиреотоксического криза является плазмаферез.

## ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз — клинический синдром, развивающийся вследствие дефицита тиреоидных гормонов. По патогенезу гипотиреоз может быть первичным (вследствие патологии самой ЩЖ) и вторичным (вследствие дефицита ТТГ) (таблица 1), при этом более 99 % случаев приходится на первичный приобретенный гипотиреоз. Распространенность гипотиреоза в



общей популяции составляет порядка 2 %, а в отдельных возрастных группах (женщины пожилого возраста) может достигать 6–8 %.

### ***Этиология***

Наибольшее клиническое значение имеет гипотиреоз, развившийся в результате хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ), а также ятрогенный гипотиреоз (послеоперационный, в исходе терапии радиоактивным <sup>131</sup>I).

Причиной относительно редко встречающегося *вторичного гипотиреоза*, как правило, являются различные деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной области. Чаще всего речь идет о макроаденомах гипофиза и супраселлярных структур, а также оперативных вмешательствах по поводу этих заболеваний.

### ***Патогенез***

При дефиците тиреоидных гормонов развиваются изменения всех без исключения органов и систем. Поскольку основной функцией тиреоидных гормонов является поддержание основного обмена (клеточного дыхания), при их дефиците происходит снижение потребления кислорода тканями, а также снижение расходования энергии и утилизации энергетических субстратов. По этой же причине при гипотиреозе происходит уменьшение выработки целого ряда энергозависимых клеточных ферментов, обеспечивающих их нормальное функционирование. Универсальным изменением, которое обнаруживается при тяжелом гипотиреозе, является муцинозный отек (*микседема*), наиболее выраженный в соединительнотканых структурах. Микседема развивается вследствие избыточного скопления в интерстициальных тканях гиалуроновой кислоты и других гликозаминогликанов, которые в силу своей гидрофильности задерживают избыток воды.

### ***Эпидемиология***

Эпидемиологию гипотиреоза во многом определяет тот факт, что его наиболее частой причиной является АИТ. Во-первых, АИТ, как и большинство других заболеваний ЩЖ, в 10 и более раз чаще встречается у женщин. Во-вторых, это заболевание характеризуется длительным течением и приводит к гипотиреозу спустя многие годы и десятилетия от его начала. В связи с этим гипотиреоз наиболее распространен среди женщин в возрасте старше 50–60 лет.

### ***Клинические проявления***

Клиническая картина гипотиреоза определяется его этиологией, возрастом пациента, а также скоростью развития дефицита тиреоидных гормонов.

Основными проблемами клинической диагностики гипотиреоза являются:

- отсутствие специфических (встречающихся только при гипотиреозе) симптомов;

- высокая распространенность сходных с гипотиреозом симптомов в общей популяции, которые связаны с другими хроническими соматическими и психическими заболеваниями. Примерно у 15 % взрослых людей с нормальной функцией ЩЖ можно выявить до нескольких симптомов, характерных для гипотиреоза;

- отсутствие прямой зависимости между степенью дефицита тиреоидных гормонов и выраженностью клинических проявлений (в одних случаях симптомы могут полностью отсутствовать при явном гипотиреозе, в других они значительно выражены уже при субклиническом гипотиреозе).

Как указывалось, клиническая картина гипотиреоза в целом характеризуется полисистемностью, но у отдельных пациентов доминируют жалобы и симптомы со стороны какой-то одной системы, в связи с чем у пациента нередко диагностируются заболевания — «маски». При выраженном и длительно существующем гипотиреозе у пациента формируется достаточно характерный «микседематозный» **внешний вид**, который характеризуется общей и периорбитальной отечностью. Лицо одутловато, бледно-желтушного оттенка, взгляд отчужден, мимика бедна (маскообразное лицо). Отмечается поредение и потускнение волос, их усиленное выпадение. В целом пациенты апатичны, замедлены или даже заторможены. Для тяжелого гипотиреоза весьма характерно замедление речи; иногда кажется, что у больного что-то во рту (язык заплетается). Отечность слизистой гортани проявляется низким или даже хриплым тембром голоса. Классически при гипотиреозе описывается отечность языка, на котором можно увидеть отпечатки зубов. Отечность слизистой евстахиевой трубы может проявиться некоторым снижением слуха. Частой жалобой является сухость кожи.

Среди изменений со стороны **нервной системы** следует указать на снижение памяти и интеллекта, сонливость, депрессию. У детей старше 3 лет и у взрослых изменения со стороны нервной системы не являются необратимыми и полностью купируются на фоне заместительной терапии. В противоположность этому врожденный гипотиреоз при отсутствии заместительной терапии приводит к необратимым нервно-психическим и физическим нарушениям. Со стороны периферической нервной системы изменения развиваются редко, хотя у некоторых пациентов явления микседемы провоцируют развитие туннельных синдромов (синдром карпального канала).

Общее снижение уровня **основного обмена** проявляется некоторой склонностью пациентов с гипотиреозом к прибавке веса, при этом собственно гипотиреоз никогда не приводит к развитию выраженного ожирения. При крайне тяжелом гипотиреозе может развиваться гипотермия. Пациенты часто предъявляют жалобы и зябкость (все время мерзнут). В генезе этого симптома наряду со снижением основного обмена имеет значение характерная для гипотиреоза централизация кровообращения.

Наиболее частыми изменениями со стороны **сердечно-сосудистой системы** является склонность к брадикардии, легкая диастолическая артери-

альная гипертензия и формирование выпота в полости перикарда. У большинства пациентов с гипотиреозом развивается атерогенная дислипидемия.

Со стороны **пищеварительной системы** часто встречающимся симптомом являются запоры. При выраженном гипотиреозе может развиваться гипохромная **анемия**.

Очень часто, особенно у женщин, на первый план выходят изменения со стороны **половой системы**. При гипотиреозе могут происходить различные нарушения менструального цикла: от аменореи до дисфункциональных маточных кровотечений. Как у мужчин, так и у женщин происходит снижение либидо. В патогенезе изменений со стороны половой системы определенное значение имеет *вторичная гиперпролактинемия*. Выраженный гипотиреоз практически всегда сопровождается бесплодием, но менее явный дефицит тиреоидных гормонов у части женщин (около 2 % среди всех беременных) может не препятствовать наступлению беременности, которая в данном случае сопровождается высоким риском ее прерывания или рождения ребенка с нарушением развития нервной системы.

Наиболее тяжелым, но в настоящее время крайне редко встречающимся осложнением гипотиреоза является **гипотиреоидная (микседематозная) кома**. Гипотиреоидная кома, как правило, развивается у пожилых пациентов с длительно недиагностированным гипотиреозом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями при низком социальном статусе и отсутствии ухода. Провоцируют развитие гипотиреоидной комы интеркуррентные заболевания (чаще инфекционные), охлаждение, травмы, назначение препаратов, угнетающих ЦНС. Клинически гипотиреоидная кома проявляется гипотермией, гиповентиляцией с гиперкапнией, гиперволемией, гипонатриемией, брадикардией, артериальной гипотензией, острой задержкой мочи, динамической кишечной непроходимостью, гипогликемией, сердечной недостаточностью, прогрессирующим торможением ЦНС. Летальность при микседематозной коме достигает 80 %.

### *Диагностика*

Диагностика гипотиреоза, т. е. доказательство факта снижения функции ЩЖ, достаточно проста. Она подразумевает определение уровня ТТГ и Т4, при этом обнаружение изолированного повышения ТТГ свидетельствует о **субклиническом гипотиреозе**, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4 — о явном, или **манифестном гипотиреозе**.

Проблема дифференциальной диагностики первичного и **вторичного гипотиреоза** не возникает, поскольку вторичный гипотиреоз практически никогда не бывает изолированным, а сочетается с вторичной недостаточностью других эндокринных желез (гипокортицизм, гипогонади зм). Кроме того, как правило очевиден этиологический фактор (макроаденома гипофиза, операции или облучение гипоталамо-гипофизарной области).

### **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Девочка, 4 года. Ребенок из двойни. Родилась доношенной в 38 нед. беременности с массой тела 2730 г. У мамы до беременности выявлен АИТ, гипотиреоз. Всю беременность она получала заместительную терапию L-T4 50 мкг/сут с увеличением до 100 мкг/сут. У отца девочки нарушения функции ЩЖ не выявлено. У ребенка при рождении выявлены микроаномалии развития (образование козелка). Наблюдалась у невролога с перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического генеза, у кардиолога с подозрением на врожденный порок сердца, который позднее был исключен. Результат неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз был положительным. При ретестировании тиреоидные гормоны в норме. Учитывая нормальный уровень св.Т4 и наличие нормальных размеров и структуры тиреоидной ткани, расположенной в типичном месте по результатам УЗИ ЩЖ, было принято решение о динамическом наблюдении на фоне приема профилактической дозы препаратов калия йодида. На фоне наблюдения показатели тиреоидных гормонов остаются в пределах референсных значений. Проведено молекулярно-генетическое исследование. Выявлена гомозиготная мутация p. R450H в гене TSHR.

Интерес представляет тот факт, что случайным образом была обследована ее сестра-двойняшка (разнойцевые близнецы) в возрасте 11 мес. с отрицательным неонатальным скринингом на врожденный гипотиреоз. Так же как и у сестры, на фоне наблюдения и приема калия йодида показатели тиреоидных гормонов остаются в пределах референсных значений. При молекулярно-генетическом исследовании у сестры также выявлена гомозиготная мутация p. R450H. У матери девочек выявлена гетерозиготная мутация p. R450H.

**Комментарий:** В случаях выявления субклинического гипотиреоза при неонатальном скрининге (ретестирование) или у детей младшего возраста необходим поиск врожденной причины, способствующей развитию этого лабораторного диагноза. На первом этапе — проведение УЗИ шеи квалифицированным специалистом. При наличии тиреоидной ткани в типичном месте, нормальных или уменьшенных размерах ЩЖ целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций генов, ответственных за биосинтез тиреоидных гормонов, а также TSHR.

### **Лечение**

Манифестный гипотиреоз (ТТГ↑, Т4↓) является абсолютным показанием для назначения заместительной терапии левотиroxином (L-T4) вне зависимости от каких-либо дополнительных факторов (возраст, сопутствующая патология). Отличаться может лишь вариант начала лечения (исходная доза и скорость ее повышения). Вопрос о целесообразности лечения субклинического гипотиреоза (ТТГ↑, Т4 — в норме) остается спорным. Абсолютным показанием для заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе является его выявление у беременной женщины, либо же планирование беременности в ближайшем будущем.

У молодых пациентов без сопутствующей патологии L-T4 может быть сразу назначен в полной заместительной дозе, которая исходно рассчитывается, исходя из веса пациента (1,6 мкг/кг массы тела). Для женщин доза L-T4 в среднем составляет 100 мкг, для мужчин — 150 мкг в день. Препарат принимается один раз в день, утром за 30 мин до завтрака. Контрольным параметром, по которому оценивают качество компенсации гипотиреоза, является уровень ТТГ. Если он исходно был значительно повышен, то его нормализация может продолжаться до 4–6 мес. (первое контрольное исследование обычно делается через 2–3 мес.). После того, как достигнута компенсация гипотиреоза (нормальный уровень ТТГ), этот параметр оценивается с интервалом в один год.

Компенсированный гипотиреоз не является противопоказанием для **планирования беременности** (с ее наступлением доза L-T4 должна быть увеличена примерно из расчета 2,3 мкг/кг веса).

Принципы заместительной терапии **вторичного гипотиреоза** аналогичны, за исключением того, что оценка качества его компенсации происходит по уровню T4. Лечение **гипотиреодной комы** подразумевает интенсивные мероприятия, включающие назначение препаратов тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, коррекцию гемодинамических и электролитных расстройств.

## **АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ**

*Аутоиммунный тиреоидит* (АИТ) — гетерогенная группа воспалительных заболеваний ЩЖ аутоиммунной этиологии, в основе патогенеза которых лежит различной выраженности деструкция фолликулов и фолликулярных клеток ЩЖ.

### ***Этиология***

Заболевание развивается на фоне генетически детерминированного дефекта иммунного ответа, приводящего к Т-лимфоцитарной агрессии против собственных тиреоцитов, заканчивающейся их разрушением. Гистологически при этом определяются лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация, онкоцитарная трансформация тиреоцитов (образование клеток Гюртле — Ашкенази), разрушение фолликулов. АИТ имеет тенденцию проявляться в виде семейных форм. У пациентов с повышенной частотой обнаруживаются гаплотипы HLA-DR3, DR5, B8. В 50 % случаев у родственников пациентов с АИТ обнаруживаются циркулирующие антитела к ЩЖ.

### ***Патогенез***

Патологическое значение для организма АИТ практически исчерпывается тем, что он является фактором риска развития гипотиреоза. Факт носительства антител к ЩЖ, которые являются маркерами АИТ, в популяции многократно превышает распространенность гипотиреоза, свидетельствует о том, что в большинстве случаев заболевание не приводит к развитию гипотиреоза, то есть выраженность замещения паренхимы ЩЖ лимфоидной и фиброзной тканью не превышает некий критический уровень. Остаются непонятными различие в скорости прогрессирования процесса у отдельных пациентов, а также причины увеличения ЩЖ в одних случаях (*гипертрофическая форма*) и ее значительное уменьшение в других (*атрофическая форма*).

Прогрессирование АИТ от эутиреоидной фазы к гипотиреозу представлено на рисунке 4.

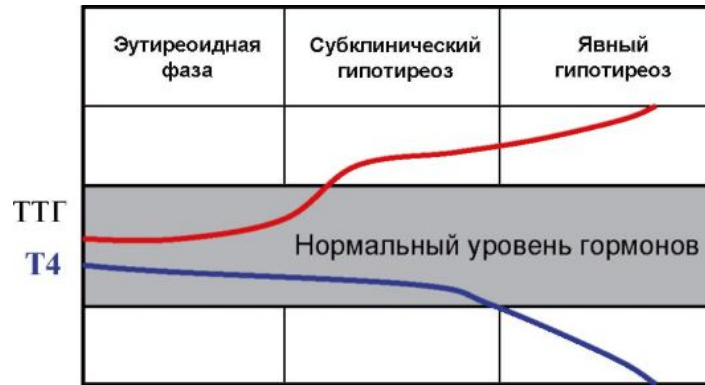


Рисунок 4 — Динамика функции щитовидной железы при хроническом АИТ

*Эутиреоидная фаза* может продолжаться многие годы или десятилетия, или даже на протяжении всей жизни. Далее в случае прогрессирования процесса, а именно постепенного усиления лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ и деструкции ее фолликулярного эпителия, число клеток, продуцирующих тиреоидные гормоны, уменьшается. В этих условиях, для того чтобы обеспечить организм достаточным количеством тиреоидных гормонов, повышается продукция ТТГ, который гиперстимулирует ЩЖ. За счет этой гиперстимуляции на протяжении неопределенного времени (иногда десятков лет) удается сохранять продукции Т4 на нормальном уровне. Это фаза *субклинического гипотиреоза* (ТТГ↑, Т4 — в норме). При дальнейшем разрушении ЩЖ число функционирующих тироцитов падает ниже критического уровня, концентрация Т4 в крови снижается и манифестирует гипотиреоз (*фаза явного гипотиреоза*).

### **Эпидемиология**

Распространенность АИТ оценить трудно, поскольку в эутиреоидной фазе он практически не имеет точных диагностических критериев. Распространенность как носительства АТ-ТПО, так и гипотиреоза в исходе АИТ примерно в 10 раз выше у женщин по сравнению с мужчинами. АИТ является причиной примерно 70–80 % всех случаев первичного гипотиреоза, распространенность которого оставляет порядка 2 % в общей популяции и достигает 10–12 % среди женщин пожилого возраста.

### **Клинические проявления**

В эутиреоидной фазе и фазе субклинического гипотиреоза отсутствуют. В отдельных, относительно редких случаях, на первый план еще в эутиреоидной фазе выступает увеличение объема ЩЖ (зоб), которое достаточно редко достигает значительных степеней. При развитии гипотиреоза у пациента начинают нарастать соответствующие симптомы.

### **Диагностика**

К критериям, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, относят:

- повышение уровня циркулирующих антител к ЩЖ (более информативно определение АТ-ТПО);

- обнаружение типичных ультразвуковых признаков АИТ (гипоэхогенность ЩЖ);
- первичный гипотиреоз (субклинический или манифестный).

При отсутствии хотя бы одного из перечисленных критериев диагноз АИТ носит вероятностный характер, поскольку само по себе повышение уровня АТ-ТПО или гипоэхогенность ЩЖ по данным УЗИ еще не свидетельствует об АИТ и не позволяет установить этот диагноз.

### ***Лечение***

Специфическое лечение не разработано, и на сегодняшний день отсутствуют эффективные и безопасные методы воздействия на аутоиммунный процесс, развивающийся в ЩЖ, которые могли бы предотвратить прогрессирование АИТ до гипотиреоза. При развитии гипотиреоза показана заместительная терапия левотироксином.

## **ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ**

*Подострый тиреоидит* (тиреоидит Де Кервена, гранулематозный тиреоидит) — воспалительное заболевание ЩЖ, предположительно вирусной этиологии, при котором деструктивный тиреотоксикоз сочетается с болевым синдромом в области шеи и симптоматикой острого инфекционного заболевания.

### ***Этиология***

Предположительно вирусная, поскольку во время заболевания у части пациентов обнаруживается повышение уровня антител к вирусам гриппа, эпидемического паротита, аденовирусам. Кроме того, подострый тиреоидит часто развивается после инфекций верхних дыхательных путей, гриппа, эпидемического паротита, кори. Доказана генетическая предрасположенность к развитию заболевания. Среди пациентов с подострым тиреоидитом в 30 раз чаще встречаются носители антигена HLA-Bw35.

### ***Патогенез***

Если придерживаться вирусной теории патогенеза подострого тиреоидита, наиболее вероятно, что внедрение вируса в тиреоцит вызывает разрушение последнего с попаданием фолликулярного содержимого в кровеносное русло (деструктивный тиреотоксикоз). Тканевая реакция на внедрение вируса гистологически проявляется фокальной гранулематозной инфильтрацией гистиоцитами и гигантскими клетками. По окончании вирусной инфекции происходит восстановление функции ЩЖ, в ряде случаев после короткой гипотиреоидной фазы.

### ***Эпидемиология***

Заболевают в основном люди в возрасте от 30 до 60 лет, при этом женщины в 5 и более раз чаще, чем мужчины; у детей заболевание встре-

чается казуистически редко. В структуре заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, подострый тиреоидит встречается в 10–20 раз реже болезни Грейвса. Можно предположить несколько большую заболеваемость, учитывая тот факт, что подострый тиреоидит может иметь очень легкое течение, маскирующееся под другую патологию (ангина, ОРВИ) с последующей самопроизвольной ремиссией.

### **Клинические проявления**

Клиническая картина представлена *тремя группами симптомов*:

- болевой синдром в области шеи,
- тиреотоксикоз (легкий или умеренный)
- симптоматика острого инфекционного заболевания (интоксикация, субфебрилитет).

Типичным для подострого тиреоидита является довольно внезапное появление диффузных *болей в области* шеи. Шейные движения, глотание и различные раздражения области ЩЖ весьма неприятны и болезненны. Боль часто иррадирует в затылок, уши и нижнюю челюсть. При пальпации ЩЖ болезненная, плотная, умеренно увеличена; болезненность может быть локальной или диффузной в зависимости от степени вовлечения железы в воспалительный процесс. Характерны переменная интенсивность и переходящая (блуждающая) боль из области одной доли в другую, а также выраженные общие явления: тахикардия, астенизация, потеря массы тела.

Повышение температуры (субфебрилитет или легкая лихорадка) встречается примерно у 40 % пациентов. Нередко боль в области шеи является единственным клиническим проявлением подострого тиреоидита, при этом тиреотоксикоз у пациента может вообще отсутствовать.

### **Диагностика**

*Увеличение СОЭ* — одно из наиболее типичных проявлений подострого тиреоидита, при этом она может быть увеличена значительно (более 50–70 мм/час). Лейкоцитоз, свойственный бактериальным инфекциям отсутствует, может определяться умеренный лимфоцитоз. Как и при других заболеваниях, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом, уровень тиреоидных гормонов повышен умеренно; часто встречается субклинический тиреотоксикоз, нередко — эутиреоидное течение заболевания.

По данным УЗИ, для подострого тиреоидита характерны нечетко ограниченные гипоехогенные ареалы, реже диффузная гипоехогенность.

Важное диагностическое значение имеют результаты лечения преднизолоном (диагностика *ex juvantibus*), начальный этап которого известен как *тест Крайля*. Последний считается положительным, если в первые 12–48 ч после назначения препарата в дозе около 30 мг/сут у пациента происходит значительное уменьшение или исчезновение болей в области шеи, улучшение общего самочувствия и появление заметной тенденции к снижению СОЭ.

### **Лечение**

В случае легкого подострого тиреоидита, при котором определяется лишь некоторая болезненность в области шеи и отсутствует интоксикация,



лечение вообще может не потребоваться, и заболевание заканчивается самопроизвольно. При легком болевом синдроме могут назначаться нестероидные противовоспалительные препараты. При выраженном болевом синдроме (большинство пациентов) назначается преднизолон в суточной дозе порядка 30 мг с ее постепенным уменьшением и отменой на протяжении 2–3 мес. в зависимости от тяжести заболевания. В ряде случаев после окончания лечения, а иногда, спустя несколько месяцев, происходит рецидив заболевания (иногда не один), лечение которого аналогично. При достаточно редко встречающемся при подостром тиреоидите транзиторном гипотиреозе показана временная заместительная терапия левотироксином.

## ОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Острый тиреоидит редко встречающееся воспалительное заболевание неизменной ЩЖ. Обусловлен заносом бактериальной инфекции в ткань ЩЖ или полость кисты (нагноившаяся киста) гематогенным, лимфогенным или контактным путями. Самые частые возбудители — стрептококки, стафилококки, кишечная палочка.

### *Клинические проявления*

Заболевание начинается остро, с лихорадки, головной боли, сильной боли в области ЩЖ, отека передней поверхности шеи. Причины болевого синдрома — отек ЩЖ и растяжение ее капсулы. При осмотре определяется опухолевидное образование на передней поверхности шеи, гиперемия кожи. Пальпаторно определяется увеличенная, болезненная ЩЖ, при абсцедировании определяется флюктуация. Шейные лимфоузлы увеличены, болезненны.

### *Диагностика*

Диагноз ставится на основании клинических данных; лабораторные показатели мало информативны. В ОАК определяются воспалительные изменения, концентрации тиреоидных гормонов обычно в пределах нормы. При УЗИ выявляется диффузная неоднородность ткани ЩЖ, снижение эхогенности в зоне поражения. При формировании абсцесса обнаруживают полость с жидким содержимым и увеличенные лимфоузлы.

### *Лечение*

Лечение острого тиреоидита проводят в отделении гнойной хирургии. До формирования участков расплавления (в течение 7–14 сут) проводят консервативную терапию (антибактериальная, противовоспалительная, дезинтоксикационная и десенсибилизирующая). При формировании абсцесса проводят его вскрытие и дренирование. Опасное осложнение острого тиреоидита — самопроизвольное вскрытие абсцесса в просвет трахеи, пищевода или в средостение с развитием медиастинита.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 67 лет, была экстренно госпитализирована в хирургический стационар 18.07.06. Обратилась самостоятельно. При поступлении предъявляла жалобы на наличие опухолевидного образования на передней поверхности шеи, умеренной интенсивности боли в области образования и на осиплость голоса. Со слов пациентки, вечером 08.07.06 на фоне полного благополучия внезапно почувствовала боль в области передней поверхности шеи. Она обратила внимание на появление опухолевидного образования на шее, которое стало быстро увеличиваться. Возможность травмы, применение антикоагулянтов, предшествующие заболевания ЩЖ пациентка отрицает. Бригадой скорой помощи была доставлена в терапевтический стационар с подозрением на тиреоидит, где по этому поводу в течение недели проводилась консервативная терапия с небольшим эффектом, с последующей рекомендацией продолжить обследование и лечение в амбулаторном порядке.

Пациентка самостоятельно обратилась в хирургический стационар. При поступлении предъявляла жалобы на наличие опухолевидного образования, затруднение при дыхании, особенно в ночное время. Состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Эмоционально лабильна. Кожные покровы нормального цвета и влажности, чистые. Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких — везикулярное дыхание с частотой 20–22 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, патологических шумов нет. ЧСС 88 уд/мин, АД 180/100 (пациентка страдает гипертонической болезнью, гипотензивные препараты принимает нерегулярно). *Status localis*: на передней поверхности шеи, больше слева, визуально определяется опухолевидное образование, усилен венозный сосудистый рисунок кожи. Активные движения головы и шеи ограничены. При пальпации опухолевидное образование плотно-эластичной консистенции размером 10×15×8 см, малоподвижное, определяется передаточная пульсация, пальпация умеренно болезненна.

**Предварительный диагноз:** спонтанный разрыв ветви сонной артерии или ее основного ствола.

В общем анализе и при биохимическом исследовании крови, а также в общем анализе мочи патологических сдвигов не выявлено. По результатам УЗИ от 18.07.06 контуры ЩЖ ровные, границы четкие, размеры не увеличены. По задней поверхности левой доли определяется эхонегативное образование неоднородной структуры, отесняющее трахею вправо с ее сдавлением. По экстренным показаниям в этот же день выполняется спиральная компьютерная томография (СКТ) шеи и верхней половины грудной клетки. Заключение: КТ-картина объемного образования мягких тканей шеи и переднего средостения слева (гематома? аневризма?). 18.07.06 выполнена пункция образования под УЗ-контролем, получена темная кровь. По совокупности данных клинического, лабораторного и инструментального обследования установлен диагноз “гигантская спонтанная гематома шеи”. Источник гематомы не ясен. Пациентке назначена предоперационная подготовка с целью нормализации артериального давления.

19.07.06 выполнена операция. При мобилизации выявлено резкое увеличение левой доли ЩЖ со смещением трахеи вправо. Левая доля ЩЖ разможена, правая доля не изменена. Выполнена гемитиреоидэктомия. Течение послеоперационного периода гладкое. Самостоятельно исчезла осиплость голоса. Пациентка в удовлетворительном состоянии на 7 сутки выписана на амбулаторное лечение.

**Комментарий:** В данном случае с самого начала заболевания у пациентки имелись все типичные клинические проявления обширной спонтанной гематомы ЩЖ: внезапное и одномоментное развитие увеличения ЩЖ и болевого синдрома в ее области, без системных воспалительных сдвигов, существенных биохимических нарушений и отклонений в общем анализе крови и мочи. Манифестировали лишь признаки компрессионного синдрома (появление охриплости голоса по мере увеличения размеров гематомы). Основной причиной несвоевременной диагностики заболевания при первичной госпитализации стало отсутствие настороженности врачей в отношении данной патологии. Правильная оценка клинических данных при поступлении позволила составить адекватный план обследования и в течение одного дня получить инструментальные подтверждения наличия собственно гематомы. Своевременное выполнение хирургического вмешательства позволило избежать возможных тяжелых осложнений.

## УЗЛОВОЙ И МНОГОУЗЛОВОЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ

*Узловой зоб* — собирательное *клиническое* понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования ЩЖ, выявляемые с помощью пальпации и инструментальных методов диагностики (прежде всего УЗИ). Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в ЩЖ двух и более узловых образований. Клиническое понятие «узловой (многоузловой) зоб» объединяет следующие наиболее частые нозологические (*морфологические*) формы:

- узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб;
- фолликулярные аденомы;
- злокачественные опухоли ЩЖ.

Кроме того, формирование так называемых *псевдоузлов* (воспалительный инфильтрат и другие узлоподобные изменения) может происходить при хроническом АИТ, а также при подостром тиреоидите и ряде других заболеваний ЩЖ. При большинстве заболеваний ЩЖ, протекающих с образованием узлов, возможно развитие *кистозных изменений*; истинные кисты ЩЖ практически не встречаются. Многоузловой зоб может быть представлен разными по морфологии заболеваниями ЩЖ, например один узел — аденома, другой — коллоидный зоб.

Узловой (многоузловой) зоб относится к наиболее распространенной патологии ЩЖ, при этом наиболее часто (около 90 %) узловые образования ЩЖ представляют собой узловой коллоидный пролиферирующий зоб, который не является опухолью ЩЖ.

### *Этиология*

Этиология большинства *опухолей ЩЖ* неизвестна. Часть *токсических аденом* обусловлено мутациями гена рецептора ТТГ и  $\alpha$ -субъединицы G-белка каскада аденилатциклазы. Ряд наследуемых и соматических мутаций обнаруживаются при раке ЩЖ, в первую очередь при медулярном. Причина развития *узлового коллоидного пролиферирующего зоба* неизвестна. Учитывая увеличение его распространенности с возрастом, которая у лиц пожилого возраста и по данным аутопсий достигает 40–60 %, узловой коллоидный зоб часто рассматривается как возрастная трансформация ЩЖ. Наиболее вероятно, коллоидный пролиферирующий зоб является патологией всей ЩЖ, поскольку вероятность развития новых узловых образований у пациентов с исходно обнаруженным солитарным узлом, достигает 50–80 %. В регионах йодного дефицита при узловом (чаще многоузловом) зобе может формироваться функциональная автономия ЩЖ с развитием тиреотоксикоза.

### *Патогенез*

При опухолях ЩЖ происходит активная пролиферация пула опухолевых клеток, постепенно формирующих узел. *Фолликулярная аденома* яв-

ляется доброкачественной опухолью из фолликулярного эпителия, чаще происходит из А-клеток. Патологическое значение фолликулярной аденомы при достижении больших размеров ограничивается потенциальной возможностью развития компрессионного синдрома. Она не может подвергаться злокачественному перерождению, но тем не менее показания к оперативному лечению определяются сложностью дифференциальной диагностики с высокодифференцированным раком ЩЖ.

Наиболее часто встречающийся **узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб** не является опухолевым заболеванием. При цитологическом исследовании он не отличается по строению от диффузного эутиреоидного (эндемического) зоба; по данным гистологического исследования его отличает наличие капсулы. Основными звеньями его патогенеза являются избыточное накопление коллоида в полости фолликулов и пролиферация тироцитов. Последняя носит полифокальный характер, вследствие чего зобные изменения могут быть выявлены за пределами узла, что определяет высокую вероятность появления в ЩЖ пациентов с солитарными образованиями новых узлов. Патологическое значение узлового коллоидного пролиферирующего зоба определяется:

- относительно небольшим риском значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта;
- в регионах йодного дефицита риском развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза.

### ***Эпидемиология***

При пальпации выявляется не менее чем у 5 % в общей популяции; по данным УЗИ в отдельных группах населения распространенность узлового зоба может достигать 50 % и более. С возрастом распространенность увеличивается; у женщин узловой зоб встречается в 5–10 раз чаще.

### ***Клинические проявления***

В подавляющем большинстве случаев отсутствуют. При крупных узловых образованиях возможен косметический дефект на шее, компрессионный синдром, обусловленный сдавлением трахеи. В регионах йодного дефицита при узловом (многоузловом) зобе может формироваться функциональная автономия ЩЖ с развитием тиреотоксикоза.

### ***Диагностика***

Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация ЩЖ. При обнаружении узлового образования пациенту показано УЗИ ЩЖ, которое позволит точно оценить размер самого узла и объем ЩЖ. Существует ряд характерных ультрасонографических признаков различных заболеваний, протекающих с узловым зобом, но их диагностическая чувствительность и специфичность невысока. В связи с этим при выявле-

нии пальпируемого узлового образования и превышающего по данным УЗИ 1 см в диаметре показано проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Проведение ТАБ при случайно выявленных образованиях меньшего размера целесообразно только при подозрении на злокачественную опухоль ЩЖ по данным УЗИ.

Цитологическое исследование не позволяет дифференцировать фолликулярную аденому (аденому из клеток Гюртле — Ашкенази) от высокодифференцированного фолликулярного рака (рака из клеток Гюртле-Ашкенази). Это может быть выполнено только при гистологическом исследовании удаленной ЩЖ, при этом фолликулярный рак отличает инвазия опухоли в капсулу и сосуды.

Для оценки функции ЩЖ показано определение уровня ТТГ.

Сцинтиграфия ЩЖ позволяет охарактеризовать функциональную активность узлового образования («горячий», «холодный») и является основным методом диагностики функциональной автономии ЩЖ. При крупном, особенно загрудинно расположенном зобе с целью диагностики смещения и риска компрессии трахеи проводится рентгенография грудной клетки с контрастированным барием пищеводом. Более детальная топическая диагностика загрудинного зоба с оценкой его размеров и взаимоотношения с окружающими органами возможна при МРТ.

### *Лечение*

Подавляющее большинство коллоидных пролиферирующих узловых образований без нарушения функции ЩЖ имеет небольшой размер, не представляющий угрозу компрессии или косметическую проблему. Их патологическое значение для организма зачастую сомнительно. Особенно это касается мелких, случайно выявленных узлов. Таким образом, при выявлении узлового (многоузлового) пролиферирующего зоба активное медикаментозное и, тем более инвазивное вмешательство (операция, склеротерапия и т. д.), в большинстве случаев не показано. Динамическое наблюдение таких пациентов подразумевает периодическую (раз в 1–2 года) оценку функции ЩЖ и УЗИ.

Показания к хирургическому лечению при узловом (многоузловом) коллоидном пролиферирующем зобе ограничиваются случаями значительного увеличения размера ЩЖ с косметическим дефектом или компрессионным синдромом, при этом альтернативным методом лечения в таких случаях является терапия  $^{131}\text{I}$ . При узловом коллоидном пролиферирующем зобе с кистозным компонентом ТАБ может рассматриваться как лечебная манипуляция, поскольку она позволяет эвакуировать содержимое кисты.

Лечение опухолей ЩЖ — оперативное, а при высокодифференцированном раке ЩЖ после тиреоидэктомии проводится терапия  $^{131}\text{I}$ . В случае если по данным ТАБ пациенту устанавливается диагноз фолликулярной неоплазии, которая представлена солитарным узловым образованием, прово-

дится гемитиреоидэктомия с удалением перешейка. В том случае, если образование оказывается аденомой, лечение на этом заканчивается, а если фолликулярным раком ЩЖ — при повторном вмешательстве удаляется противоположная доля ЩЖ, после чего рассматривается вопрос о терапии <sup>131</sup>I.

## ДИФФУЗНЫЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ

### *Этиология*

Наиболее частой причиной увеличения ЩЖ (зоба) является йодный дефицит. Зоб, выявляемый в регионах йодного дефицита, обозначается термином *эндемический*, а в регионах с нормальным потреблением йода — *спорадический*. Достаточно редко эндемический зоб связан не с дефицитом йода, а с действием других зобогенных факторов (флавоноиды, тиоцианаты). Этиология спорадического зоба малоизучена и, судя по всему, гетерогенна. В части случаев он связан с врожденными дефектами ферментных систем, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов.

### *Патогенез*

Наиболее изучен патогенез йододефицитного зоба. При снижении содержания йода в клетках ЩЖ, в них снижается содержание йодированных липидов, таких как йодлактоны. Эти соединения оказывают блокирующее влияние на продукцию местных тканевых факторов роста (эпидермальный и инсулиноподобный ростовой фактор 1, фактор роста фибробластов). В результате при йодном дефиците происходит интенсификация продукции этих веществ тироцитами, следствием которой является их гиперплазия. Дополнительное влияние на увеличение ЩЖ указывает стимуляция ТТГ, которая несколько возрастает при тенденции к снижению уровня тиреоидных гормонов крови.

Диффузный эутиреоидный зоб небольшого размера далеко не всегда с уверенностью можно трактовать как явную патологию или, по крайней мере, как ситуацию, требующую агрессивной лечебной тактики. Это связано с тем, что нормативы объема ЩЖ, особенно у детей, являются предметом дискуссий.

### *Эпидемиология*

Распространенность зависит от выраженности йодного дефицита. Так, если в регионах легкого йодного дефицита распространенность эутиреоидного зоба составляет порядка 10 % населения, то при тяжелом йодном дефиците она может достигать 100 %. В отдельных регионах дополнительное, но, как правило, не определяющее значение могут иметь некоторые зобогены (тапиока и маниока, содержащие тиоцианаты, которые употребляют в пищу в ряде африканских стран).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Г., 55 лет. В 2013 г. обратилась с жалобами на слабость, сердцебиение.

Из анамнеза известно, что в 1994 г. впервые обратилась к эндокринологу в связи с тахикардией и снижением веса. Со слов пациентки, при обследовании выявлен тиреотоксикоз, назначено лечение мерказолилом, который принимала в течение 4 лет, затем препарат был отменен. В последующем назначались еще два курса тиреостатиков (в 1999 и 2004 гг.) без особого эффекта. При анализе данных амбулаторной карты стало известно, что с 2008 г. пациентка постоянно принимала тирозол, дозировка изменялась от 10 до 40 мг в сутки, однако на этом фоне эутиреоз не был достигнут. Глазные симптомы и антитела к рецептору ТТГ были отрицательными. В 2009 г. направлена на МРТ головного мозга, выявлена аденома гипофиза размером 20×17×27 мм. Эндокринологом по месту жительства диагностирована тиреотропинома. При обнаружении аденомы были сданы СТГ, соматомедин С, кортизол крови, пролактин – все показатели в пределах референсных значений. Пациентка консультирована нейрохирургом, однако оперативное лечение не было рекомендовано. Осмотрена офтальмологом (поля зрения в норме, vis OD/OS = 1,0/1,0). До 2011 г. был продолжен прием тиреостатиков без существенного клинического и лабораторного эффекта. УЗИ щитовидной железы от 04.2011: суммарный объем 32 мл, узловых образований не выявлено.

В 2011 г. контроль МРТ головного мозга: отрицательная динамика в виде увеличения размеров аденомы гипофиза до 35×21×30 мм, консультирована нейрохирургом (абсолютных показаний для аденомэктомии нет), хирургом (рекомендована тиреоидэктомия). Была назначена дата госпитализации, однако по техническим причинам перенесена, в последующем тиреоидэктомия не была проведена. Пациентка продолжила лечение тиреостатиками.

В связи с длительно текущим, некомпенсированным тиреотоксикозом прогрессировали осложнения, в частности, с 2011 г. пациентка начала прием препаратов витамина D, кальция и бисфосфонатов по поводу диагностированного вторичного остеопороза. Пациентка наблюдалась у кардиолога, принимала соталол, ацетилсалициловую кислоту, периндоприл, спиронолактон, триметазидин по поводу ХСН (NYHA I ФК), дисгормональной миокардиодистрофии, тиреотоксического сердца.

Прием тиреостатиков продолжен (тирозол 20 мг в сутки) до 2013 г., на этом фоне эутиреоз по-прежнему не был достигнут. Очередной контроль МРТ головного мозга в 2013 г. (аденома гипофиза размером 42×27×30 мм), после чего эндокринологом по месту жительства направлена на прием в ФЦН.

При осмотре: ИМТ 17,6 кг/м<sup>2</sup>. Клинических проявлений акромегалии, гиперпролактинемии, гиперкортицизма нет. АД 150/80 мм рт. ст., ЧСС 88 в минуту. Щитовидная железа увеличена до 1-й степени, узловые образования не пальпируются. Подвижна, безболезненна. Глазные симптомы отрицательные. Тремора пальцев рук нет.

Клинические, параклинические, анамнестические данные, а также результаты МРТ головного мозга подтверждали диагноз тиреотропиномы. В качестве метода выбора пациентке было предложено оперативное лечение – трансназальная аденомэктомия. Перед операцией для достижения эутиреоза доза тирозола была увеличена до 30 мг в сутки, на этом фоне уровни св.Т3 и св.Т4 достигли референсных значений.

29.03.2013 выполнена операция: микрохирургическое удаление аденомы гипофиза из трансназального транссфеноидального доступа. Удаленный материал был исследован с помощью гистологического, иммуногистохимического методов, заключение: типическая аденома гипофиза. В раннем послеоперационном периоде развились клинические признаки вторичной надпочечниковой недостаточности, подтвержденные результатами гормональных обследований. Пациентке назначен гидрокортизон в дозе 20 мг в сутки. Уровни ТТГ, св.Т4, св.Т3 после оперативного вмешательства в пределах нормы.

Период послеоперационного наблюдения составил 3 года. В течение этого времени был продолжен прием гидрокортизона, препаратов для лечения вторичного остеопороза, кардиальной патологии. Ежегодно контроль МРТ головного мозга. Данных о рецидиве аденомы нет.

### ***Клинические проявления***

Как правило, отсутствуют за исключением относительно редких случаев значительного увеличения ЩЖ с компрессионным синдромом. Иногда пациенты предъявляют жалобы на неприятное ощущение в области шеи, хотя, с другой стороны, такого рода жалобы достаточно редко связаны непосредственно с патологией ЩЖ. Видимый зоб может стать косметической проблемой, в связи с которой пациенту обращаются к эндокринологу.

### ***Диагностика***

Пациентам, у которых при пальпации ЩЖ обнаружен зоб, показано УЗИ ЩЖ для оценки ее объема, а также определение уровня ТТГ для исключения нарушения ее функции. В норме объем ЩЖ у женщин не превышает 18 мл, а у мужчин — 25 мл. При диффузном эутиреоидном зобе железа увеличена за счет обеих долей, при этом у пациента определяется нормальный уровень ТТГ.

### ***Лечение***

Небольшое увеличение ЩЖ без нарушения ее функции, особенно у лиц пожилого возраста, не всегда требует терапии. Более активное лечение показано молодым пациентам. В регионах эндемичным по дефициту йода на первом этапе пациенту принято назначать препараты йода в физиологических дозах (100–200 мкг в день), на фоне приема которых осуществляется динамическая оценка объема ЩЖ. Обычно в пределах полугода объем ЩЖ существенно уменьшается или нормализуется. Если этого не происходит, обсуждается назначение пациенту супрессивной терапии препаратами левотироксина (L-T<sub>4</sub>), возможно в комбинации с препаратами йодида калия. Ее целью является поддержание несколько пониженного или низконормального уровня ТТГ, в связи с чем препарат назначается в дозе 75–150 мкг в сутки.

На фоне такой терапии уменьшение объема ЩЖ происходит у большинства пациентов. После этого обсуждается перевод пациента на монотерапию препаратами йодида калия, поскольку целесообразность длительной супрессивной терапии L-T<sub>4</sub> сомнительна.

### **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Пациентка В., 32 года, обратилась в июле 2009 г. с жалобами на учащенное сердцебиение, потерю веса (14 кг за последние 7 лет). Считает себя больной с 2000 г., когда появилась тахикардия, обследована по месту жительства – патологии не выявлено: ТТГ 1,8 (0,4–4,0), объем ЩЖ 15,6 мл. Повторно функция и структура ЩЖ была оценена в 2003 г.: выявлено увеличение ЩЖ до 19,72 мл; повышение уровня св. Т<sub>4</sub> до 26,8 (при норме до 23) при нормальном значении ТТГ (2,6 мЕд/л). При последующем обследовании в мае 2009 г. отмечена отрицательная динамика размера ЩЖ (28,5 мл); высокие концентрации ТГ (общ. Т<sub>3</sub> 4,6 (норма от 1,0 до 3,14), общ. Т<sub>4</sub> 174 (норма от 71 до 142)); уровень ТТГ сохранялся в пределах нормальных значений (3,19 мЕд/л); повышения уровня антител к АТкТПО и АТкТГ выявлено не было.



При осмотре: ИМТ — 23,8 кг/м<sup>2</sup>. Клинических проявлений акромегалии, гиперпролактинемии, гиперкортицизма нет. АД — 110/85 мм рт. ст., ЧСС — 120 уд/мин. ЩЖ при пальпации увеличена, плотная, подвижна, безболезненна, узловых образований нет. Глазные симптомы отрицательные. Тремор пальцев рук. Пациентке был выставлен предварительный диагноз “диффузный токсический зоб? ТТГ-зависимый тиреотоксикоз?”, назначено дополнительное обследование. С целью купирования тахикардии был рекомендован прием небилет 2,5 мг 1 раз в сутки утром. По результатам проведенного обследования подтверждены высокие уровни ТГ (св.Т4 — 28,0 (норма до 20,0), св.Т3 — 13,7 (норма до 5,5)) при нормальной концентрации ТТГ-3,419 (норма до 3,5); АТк рТТГ составляли менее 0,3 (норма от 0 до 1,75), другие показатели гипофизарной функции (СТГ, инсулиноподобный фактор роста-1, ФСГ, ЛГ, пролактин) — в пределах нормы. При УЗИ ЩЖ подтверждено наличие диффузного увеличения объема до 30,1 мл. По результатам проведенной сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc выявлен повышенный захват радиофармпрепарата. При МРТ головного мозга в левой части гипофиза определено образование размерами 6×12×9 мм, расцененное как аденома гипофиза. Полученные данные (нормальный уровень ТТГ и отрицательные антитела к рецептору ТТГ) исключали диагноз “диффузный токсический зоб”. В качестве наиболее вероятного диагноза рассматривалась ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза, однако настораживала скудная клиническая картина тиреотоксикоза, более свойственная синдрому резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ) (отсутствие изменений при денситометрии и Эхо-КГ)). При подробном расспросе выяснилось, что у отца пациентки имелось нарушение ритма сердца. С целью исключения СРТГ нами было предложено гормональное обследование родственников, и в первую очередь отца пациентки, от которого она отказалась. Учитывая возможность сочетания СРТГ с инциденталомой гипофиза, с целью оценки параметров периферического действия ТГ было проведено дополнительное биохимическое обследование.

Концентрации общего холестерина, щелочной фосфатазы, остеокальцина находились в пределах нормы.

Однако было выявлено значительное повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, — более 200,0 (при норме до 110,0), что более свойственно пациентам с ТТГ-продуцирующей аденомой. Диагноз СРТГ был исключен с помощью генетического исследования. После подтверждения диагноза “тиреотропинома” в качестве метода выбора пациентке рекомендовано оперативное лечение — трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. В целях подготовки к хирургическому лечению для достижения эутиреоза в течение 2 мес проводилась терапия тиреостатиками (мерказолил 30 мг/сут) без эффекта. В дальнейшем тиреостатики были отменены, назначены аналоги соматостатина: на фоне введения сандостатина короткого действия в дозе 300 мг/сут в течение 12 дней постепенно самочувствие пациентки улучшилось (уменьшилась тахикардия до 65 уд/мин), нормализовался уровень св.Т3 (до 5,1 пмоль/л), значительно снизился уровень св.Т4 (с 37,4 до 23,9), а также отмечалось снижение ТТГ до 1,9. К терапии добавлен достинекс 0,5 мг ежедневно, пропицил 300 мг/сут, на фоне чего в течение 4 дней достигнут эутиреоз. В декабре 2010 г. было проведено хирургическое вмешательство. Диагноз “тиреотропинома” был подтвержден при световой микроскопии (заключение “аденома гипофиза”) и положительной иммуногистохимической реакцией на ТТГ. Помимо этого, при проведении иммуногистохимического исследования выявлено: клетки аденомы экспрессируют пролактин, рецепторы соматостатина, дофамина. В раннем послеоперационном периоде развилась клиническая картина вторичной надпочечниковой недостаточности. Также в первые 2 сут отмечались признаки несахарного диабета, далее диурез нормализовался, и препарат был отменен. Через 20 дней после оперативного вмешательства вновь развились клинические признаки несахарного диабета. По данным гормонального анализа крови: св. Т4 7,5 (норма от 9,0 до 20,0), АКТГ 5, ФСГ 0,27 (2,8–11,3), ЛГ 0,12 (1,1–11,6), пролактин 12,6 (109–557). Диагностирован пангипопитуитаризм. Назначена заместительная терапия: эутирокс 50 мкг/сут, кортизона ацетат 12,5 мг утром, 6,25 мг после обеда, минирин 0,1 мг/сут.

**Комментарий:** Представленный случай подтверждает необходимость проведения более тщательного и полного обследования пациентов при выявлении повышенного уровня ТГ в сочетании с нормальным уровнем ТТГ. У всех пациентов с инциденталомой гипофиза необходимо исследование не только концентрации ТТГ, но и св.Т4 и св.Т3.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов, И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. — М., 2013. — 635 с.
2. Данилова, Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л. И. Данилова. — Минск: Нагасаки. — 2005. — 470 с.
3. Мониторинг программы устранения йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) в Республике Беларусь / Н. Д. Коломиец [и др.]. — МЗ РБ, UNISEF Детский фонд ООН, 2003. — С. 9–29.
4. Холодова, Е. А. Справочник по клинической эндокринологии / Е. А. Холодова. — Минск, 2004.
5. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе / Т. А. Некрасова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2014. — № 10 (2). — С. 16–21.
6. Williams Textbook of Endocrinology, 12<sup>th</sup> Edition / M. Shlomo [et al.]. — Elsevier., 2014. — 1920 p.

Учебное издание

**Василькова** Ольга Николаевна  
**Боровец** Яна Анатольевна

**ЗАБОЛЕВАНИЯ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Учебно-методическое пособие  
для студентов 5, 6 курсов лечебного факультета  
и 5 курса медико-диагностического факультета  
учреждений высшего медицинского образования**

Редактор *Т. М. Кожемякина*  
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 25.03.2019.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Гаймс».  
Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 2,29. Тираж 90 экз. Заказ №108.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя,  
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.  
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.