

Основные принципы диагностики и лечения гипертиреоза

В практике врача эндокринолога пациенты с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) занимают второе место после больных с сахарным диабетом. Согласно результатам эпидемиологических исследований распространенность тиреотоксикоза в 10 раз выше среди женщин, чем среди мужчин и в среднем составляет 19 случаев на тысячу женщин и только 1,6 случая на тысячу мужчин (Tunbridge W.M.G. et al., 1977).

В то время как в отечественной и русскоязычной медицинской литературе термин «тиреотоксикоз» часто используется как синоним термина «гипертиреоз», зарубежные авторы четко разграничивают эти понятия. Так, гипертиреозом называют гиперпродукцию гормонов ЩЖ, а тиреотоксикозом — любое повышение их уровня в крови, не обязательно вследствие увеличения их синтеза. Таким образом, тиреотоксикоз считается более широким понятием, а гипертиреоз является одной из его форм.

Наиболее распространенным заболеванием ЩЖ, приводящим к развитию гипертиреоза, является диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса-Базедова). С ним связано около 50-80% случаев гипертиреоза. Намного реже гипертиреоз может быть вызван токсической аденомой, многоузловым токсическим зобом, ТТГ-продуцирующей аденомой гипофиза (ТТГ — тиреотропный гормон) и др.

При подозрении на гипертиреоз в первую очередь необходимо определить уровень тиреоидных гормонов и ТТГ. Диагностически значимым является повышенный (или на верхней границе нормы) уровень тироксина (Т4) или трийодтиронина (Т3) в крови в сочетании со сниженным уровнем ТТГ. Гипертиреоз гипофизарного генеза встречается редко, поэтому если ТТГ не снижен, диагноз нельзя считать достоверным без дополнительных методов обследования (визуализация гипофиза). Уточнить причину тиреотоксикоза помогает скинтиграфия ЩЖ, определение тиреоглобулина и антитиреоидных

антител в крови (к тиреоидной пероксидазе, рецепторам ТТГ). Более подробный алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики тиреотоксикоза представлен на рисунке (J.R.Reid, S.F. Wheller, 2005).

Первоочередной задачей лечения гипертиреоза является достижение эутиреоидного состояния и купирование его сердечно-сосудистых проявлений. В настоящее время для лечения гипертиреоза используется три метода: консервативный (тиреостатики и симптоматические средства), хирургический и терапия радиоактивным йодом.

Интересно, что в разных странах применяется разная стратегия лечения гипертиреоза. Так, в США у 70-90% пациентов терапией первой линии является лечение радиоактивным йодом. Этот метод в США разрешен к применению в амбулаторных условиях, чем и обусловлена его значительно более высокая популярность, по сравнению с другими странами. Однако этот метод имеет ряд ограничений. Противопоказаниями к применению радиоактивного йода являются беременность и лактация. Планирование беременности можно начинать не ранее чем через 4 месяца после завершения лечения. Примерно у трети пациентов первый курс лечения оказывается недостаточно эффективным и возникает необходимость в повторном курсе. И наконец, следует понимать, что частым последствием радиоактивной терапии является развитие гипотиреоза (от 25-50% пациентов через год и до 90% спустя 10 лет), что требует постоянной заместительной гормонотерапии.

По этим причинам, а также в связи с организационными моментами (не разрешено проводить в амбулаторных условиях из-за норм радиационной безопасности) в Европе радиоактивную терапию используют значительно реже. В нашей же стране еще одним дополнительным ограничением является то, что радиоактивная терапия применяется всего в пяти городах.

Таким образом, в европейских странах в качестве терапии первой линии рекомендовано использовать тиреостатики. По данным Европейской тиреоидной ассоциации антитиреоидные препараты назначаются в 84% случаев, тогда как тиреоидэктомия выбирается в качестве терапии первой линии всего у 10% пациентов, а радиоактивная терапия не оказывает должного эффекта, врачи в 43% прибегают к хирургическому вмешательству, в 25% выбирают радиоактивную терапию, а для трети пациентов (32%) выбирают повторный курс тиреостатиков.

Выбор в пользу тиреостатической терапии в странах Европы обусловлен также тем, что позволяет добиться ремиссии со значительно меньшим риском развития гипотиреоза, чем в случае радиоактивной и хирургического лечения. Так, по данным литературы, частота достигаемой ремиссии в европейских странах выше, чем в США и составляет 50-60% через 5-6 лет после проведенного лечения.

Общепринятым показанием для назначения консервативного лечения являются две клинические ситуации:

— в качестве базового длительного курса лечения в течение 12-18 месяцев (более высокой эффективности можно ожидать у лиц с умеренным увеличением объема ЩЖ — до 40 мл);
— для достижения эутиреоза перед оперативным лечением и радиоактивной терапией.

Украина, традиционно ориентируясь на европейские стандарты диагностики и лечения, разделяет основные европейские подходы к терапии. Первой линией в лечении гипертиреоза в нашей стране являются также тиреостатики. При выборе конкретного препарата, безусловно, будет нелишним учитывать опыт европейских коллег.

В качестве основных тиреостатиков на протяжении многих десятилетий в клинической практике во всем мире используются тионамиды: карбимазол, тиамазол, пропилтиоурацил.

Механизм действия этих препаратов заключается в подавлении действия тиреоидной пероксидазы, окисления йода, йодирования тиреоглобулина и конденсации йодтирозинов. Другими словами они блокируют выработку гормонов ЩЖ. Это дает возможность проводить коррекцию гиперфункции ЩЖ независимо от ее этиологии. В Великобритании, Австралии, Новой Зеландии и ряде других стран именно карбимазол является препаратом первого выбора из тиреостатиков. В других странах мира карбимазол часто отдают предпочтение из-за удобства его применения — всего один раз в сутки, что повышает комплаенс. Напомним, что пропилтиоурацил необходимо принимать три раза в сутки. Согласно современным рекомендациям АТА/ААСЕ (2011) пропилтиоурацил следует использовать только у беременных в первом триместре и при переносимости тиамазола и карбимазола. Говоря о переносимости лечения тиреостатиками, следует отметить важное

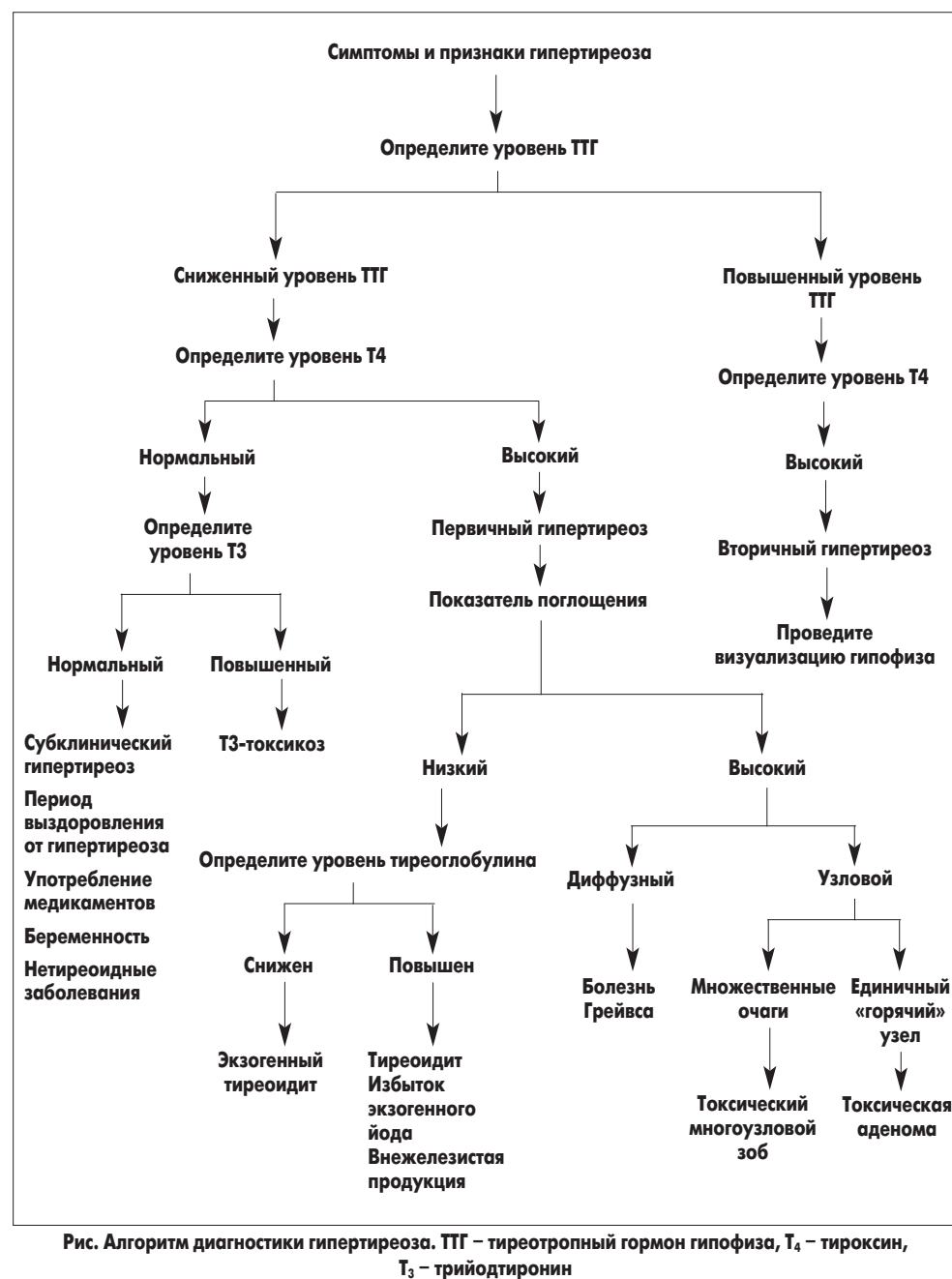


Рис. Алгоритм диагностики гипертиреоза. ТТГ — тиреотропный гормон гипофиза, Т4 — тироксин, Т3 — трийодтиронин

Еспа-карб

КАРБИМАЗОЛ

Новий в Україні препарат для лікування гіпертиреозу

- Багаторічний досвід застосування в європейських країнах
- Сприятливий профіль безпеки
- Можливість гнучкого підбору дозування
- Доведена ефективність*

* Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism (Review). Abraham F. Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bewan JS. The Cochrane Library 2010, Issue 1.
 Інформація для медичних і фармацевтичних працівників. Представництво в Україні: ©2002, Київ, вул. Р. Олексій, 117, www.esparma.com.ua



Патология щитовидной железы

Лабораторная диагностика играет ведущую роль в скрининге и диагностике заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), а также в мониторинге эффективности и безопасности их лечения. Цель данной статьи – рассмотреть ключевые моменты физиологии ЩЖ и основные принципы лабораторной диагностики тиреоидной патологии.

преимущество карбимазола по сравнению с тиамазолом. Хотя прямое сравнение препаратов не проводилось, однако есть данные исследований о том, что более благоприятный профиль безопасности имеет карбимазол.

В начале лечения доза карбимазола составляет 20–60 мг. Дозу титруют в зависимости от функции ЩЖ до достижения эутиреоидного состояния пациента, чтобы снизить риск гипотиреоза. Дальнейшее лечение проводят одним из двух способов. В первом случае после достижения эутиреоидного состояния можно снизить дозу препарата до поддерживающей – 5–15 мг/сут. Такую терапию продолжают на протяжении 12–18 месяцев. У детей длительность терапии тиреостатиками может быть больше 2 лет. При этой схеме рекомендован постоянный контроль функции ЩЖ с соответствующей коррекцией дозы для поддержания эутиреоидного состояния. Технически более простым является режим блокирования-замещения. В таком случае пациент продолжает принимать начальную дозу тиреостатика, которая обеспечила достижение эутиреоидного состояния (20–60 мг в день), но при этом необходимо добавить 50–150 мкг тироксина в день, чтобы исключить риск развития гипотиреоза. Есть мнение, что второй подход более эффективен с точки зрения снижения риска рецидива, но в то же время этот подход ассоциируется с более высокой частотой нежелательных явлений.

Критерием адекватности терапии гипертиреоза является стойкое поддержание нормального уровня Т4 и ТТГ в течение года после завершения лечения, что расценивается как наступление ремиссии.

При неэффективности консервативной терапии (которая проводилась не менее 12–18 мес), при развитии рецидива гипертиреоза во время лечения или спустя 12–24 месяца после его завершения, при непереносимости тиреостатиков или наличии противопоказаний к их применению, при осложненном или агрессивном течении заболевания решается вопрос о проведении хирургического вмешательства или радиойодтерапии. Если пациент после рецидива отказывается от операции, то можно продолжить тиреостатическую терапию.

В лечении гипертиреоза наряду с патогенетической тиреостатической терапией для купирования симптомов широко используют β-адреноблокаторы. Их механизм действия связан с блокированием β-адренорецепторов и снижением активности симпатoadrenalной системы, что приводит к уменьшению нагрузки на сердце и уменьшению потребности миокарда в кислороде. Комбинированное применение β-адреноблокаторов с тиреостатиками дает возможность быстрее устранить тахикардию, а в отдельных случаях и восстановить синусовый ритм. Помимо этого β-блокаторы уменьшают выраженность тремора, потливость, повышенную возбудимость. Но следует принимать во внимание, что β-блокаторы не являются средствами этиотропного лечения и должны использоваться только как дополнительная патогенетическая терапия. Обычно назначают пропранолол 120 мг/сутки в 3–4 приема или длительно действующие препараты, например, атенолол 100 мг/сутки однократно.

В связи с ежегодным ростом патологии ЩЖ, вопрос наиболее оптимального подхода к лечению остается крайне актуальным. Оценив все плюсы и преимущества, во многих случаях самым обоснованным вариантом терапии гипертиреоза становится консервативное лечение. Кроме того, у отечественных эндокринологов теперь есть возможность выбора не только одного метода лечения из нескольких, но и возможность выбора среди препаратов патогенетической терапии, т.е. тиреостатиков.

Подготовил Вячеслав Килимчук

Физиология ЩЖ

ЩЖ продуцирует два йодсодержащих гормона – тироксин (Т₄) и трийодтиронин (Т₃). Т₄ производится в большем количестве и превращается в периферических тканях в Т₃, который более активен. Синтез и секреция гормонов ЩЖ стимулируются тиреотропным гормоном (ТТГ), который продуцируется передней долей гипофиза. Высвобождение ТТГ, в свою очередь, стимулируется тиролиберином, или тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ), который секретируется гипоталамусом.

Циркулирующие в крови Т₃ и Т₄ оказывают влияние на секрецию ТТГ и ТРГ гипофизом и гипоталамусом по механизму обратной связи, то есть чем выше уровни Т₃ и Т₄ в крови, тем сильнее они подавляют продукцию ТТГ и ТРГ, и наоборот. Так регулируется продукция тиреоидных гормонов.

В периферической крови Т₃ и Т₄ обратимо и практически полностью связаны с белками-носителями. 75% Т₄ связано с α-1-глобулином, известным как тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), 15% – с преальбумином и 10% – с альбумином. В целом примерно 99,97% циркулирующего в крови Т₄ находится в связанном состоянии и только 0,03% – в свободной, физиологически активной форме. Т₃ связывается только с ТСГ (99,7%), в свободной форме находится 0,3% этого гормона. Концентрация белков-переносчиков может значительно варьировать, в том числе у здоровых лиц, поэтому так же варьируют и уровни общих Т₃ и Т₄. В связи с этим уровни свободных Т₃ и Т₄ (fТ₃ и fТ₄) более точно отражают реальное состояние функции ЩЖ и используются для верификации скринингового теста на ТТГ.

Скрининг тиреоидной патологии

Распространенность заболеваний ЩЖ в общей популяции в целом оценивается примерно в 1–2%. Таким образом, они считаются одними из наиболее распространенных заболеваний человека, поддающихся лечению. По этой причине целесообразным представляется проведение скрининга на заболевания ЩЖ, по крайней мере в некоторых группах населения, например у беременных или лиц пожилого возраста. С этой целью, как правило, используются показатели ТТГ и fТ₄.

ТТГ является оптимальным интегральным показателем состояния функции ЩЖ и рекомендован в качестве первичного скринингового показателя для выявления нарушений работы этого органа (рис.).

План лабораторного исследования при подозрении на различные заболевания ЩЖ

Если врач на основании клинической картины и/или результатов инструментальных исследований подозревает какое-то заболевание или патологическое состояние ЩЖ, то план лабораторной диагностики должен быть следующим.

Гипертиреоз (тиреотоксикоз): ТТГ, fТ₄, fТ₃, антитела к рецепторам ТТГ; если предыдущие анализы не позволили установить причину тиреотоксикоза, то дополнительно оценивается титр антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО).

Гипотиреоз: ТТГ, fТ₄, АТ-ТПО.

Диффузный зоб: ТТГ, fТ₄, fТ₃, анти тиреоидные антитела.

Узловой зоб: ТТГ, fТ₄, fТ₃.

Тиреоидит: ТТГ, fТ₄, fТ₃, анти тиреоидные антитела.

ТТГ-продуцирующая опухоль гипофиза: ТТГ, fТ₄, fТ₃.

Основные лабораторные маркеры тиреоидной патологии

ТТГ. В норме этот показатель составляет 0,4–4 мкМЕ/мл (для беременных 0,1–2,5 и 0,2–3 мкМЕ/мл в первом и втором триместре соответственно).

При нормальном ТТГ и отсутствии клинической симптоматики нет необходимости в дальнейшей оценке функции ЩЖ.

С учетом механизма обратной связи снижение ТТГ позволяет в большинстве случаев заподозрить гипертиреоз, а его повышение – гипотиреоз (для подтверждения оцениваются показатели fТ₄ и fТ₃).

Однако из описанного выше правила есть исключения. Так, уровень ТТГ позволяет дифференцировать первичный (тиреоидный) гипотиреоз от вторичного (гипофизарного), который встречается достаточно редко. При вторичном гипотиреозе уровень ТТГ снижен, но в отличие от гипертиреоза – в сочетании со снижением fТ₄ и fТ₃.

Кроме того, при нескольких редких патологических состояниях может наблюдаться ситуация, когда при повышенном fТ₄ и fТ₃ нет подавления продукции ТТГ (то есть он в норме или повышен): ТТГ-зависимый тиреотоксикоз (ТТГ-продуцирующая опухоль гипофиза, встречается очень редко, диагноз ставится только при наличии клинического синдрома тиреотоксикоза); резистентность к тиреоидным гормонам.

Небольшое повышение ТТГ (в диапазоне 4–10 мМЕ/л) требует перепроверки.

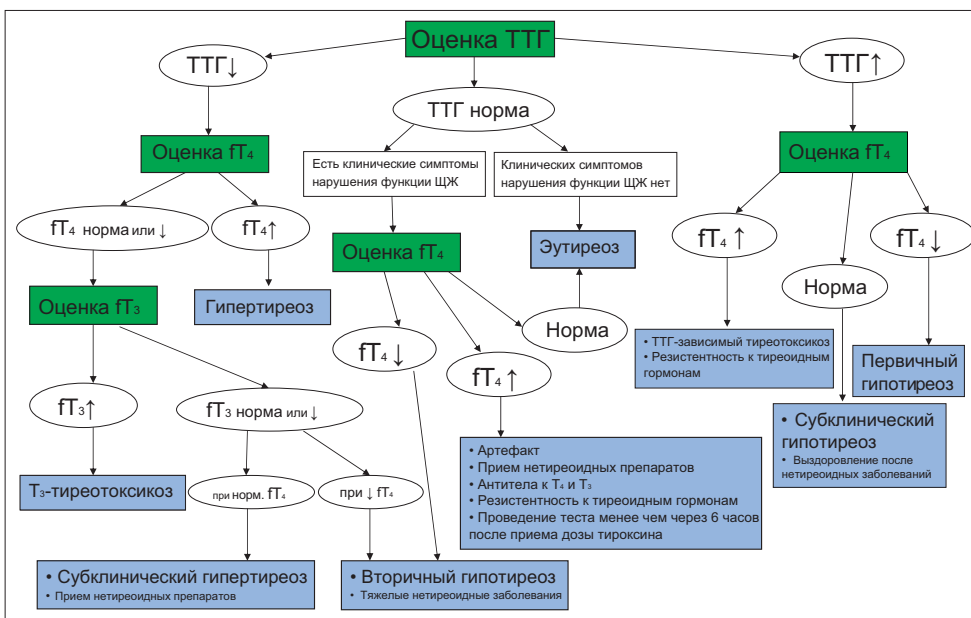


Рис. Алгоритм оценки функции ЩЖ, основанный на определении уровня ТТГ как первого скринингового шага

При однократно выявленном повышении или снижении ТТГ при нормальных fТ₃ и fТ₄ нужно перепроверить ТТГ через 3 месяца без лечения. Повторное выявление отклонения ТТГ при нормальных fТ₃ и fТ₄ свидетельствует о субклиническом гипотиреозе.

Показатель ТТГ используется также в динамике для контроля течения и эффективности лечения гипо- и гипертиреозных состояний.

Следует помнить, что прием некоторых лекарственных препаратов (например, глюкокортикоидов, соматостатина) может влиять на значения ТТГ.

Свободные Т₃ и Т₄. Состояние функции ЩЖ значительно лучше коррелирует с плазменными концентрациями свободных форм Т₃ и Т₄ по сравнению с общими показателями. Снижение fТ₃ и fТ₄ указывает на гипотиреоз, повышение – на гипертиреоз.

Напомним, что основными причинами гипертиреоза (повышение уровня тиреоидных гормонов в крови за счет гиперфункции ЩЖ) являются такие заболевания: диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса-Базедова), токсическая аденома ЩЖ, многоузловой токсический зоб, ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза (ТТГ-зависимый тиреотоксикоз).

Основными причинами гипотиреоза являются: йододефицит (эндемический зоб); аутоиммунный тиреоидит; лечение радиоактивным йодом; хирургические операции на ЩЖ; врожденный гипотиреоз; опухоли, радиотерапия или хирургические вмешательства на гипофизе; применение некоторых препаратов (амиодарона, препаратов лития и др.).

Возможно изолированное повышение fТ₃ при нормальном fТ₄ – так называемый Т₃-тиреотоксикоз, который встречается достаточно редко.

В комплексе с ТТГ fТ₃ и fТ₄ используются также при мониторинге течения заболеваний ЩЖ и эффективности их лечения.

Общие Т₄ и Т₃ в настоящее время не имеют практической ценности для рутинной клинической практики.

Анти тиреоидные антитела. Клинически значимыми являются:

- АТ-ТПО, целесообразно определение только при нарушении функции ЩЖ, при этом повышение титра позволяет заподозрить хронический аутоиммунный тиреоидит (Хашимото), послеродовой тиреоидит, болезнь Грейвса (обычно титры ниже, чем при тиреоидите Хашимото); оценка уровня АТ-ТПО в динамике не рекомендуется, так как прогностической ценностью не обладает;

- антитела к рецепторам ТТГ, используется в дифференциальной диагностике тиреотоксикоза, повышение титра указывает на болезнь Грейвса; используется также в динамике для оценки прогноза при проведении и после тиреостатической терапии (определения риска рецидива этого заболевания);

- антитела к тиреоглобулину, используются для мониторинга после лечения высокодифференцированного рака ЩЖ, повышение титра может указывать на рецидив.

Тиреоглобулин. Используется для мониторинга после хирургического и/или лучевого лечения высокодифференцированного рака ЩЖ. Повышение титра может указывать на рецидив рака ЩЖ.

Подготовила Наталья Мищенко

