



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Национальный
медицинский
исследовательский
центр эндокринологии

Болезнь Грейвса: современные подходы к лечению

Е.В. Бирюкова¹, Н.М. Платонова²

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) – одно из наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы. В статье рассматриваются этиология, патогенез и клиническая картина заболевания, а также методы его диагностики и лечения.

В настоящее время лабораторная диагностика тиреотоксикоза основывается на клинической симптоматике, повышении концентраций свободных тироксина, трийодтиронина и неопределяемом уровне тиреотропного гормона. Для лечения болезни Грейвса используют медикаментозные и хирургические методы, а также радиоiodтерапию.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, сердечно-сосудистые нарушения, тиреостатики

Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) влияют на все обменные процессы. Не случайно их наличие ассоциируется с серьезными изменениями во многих системах организма, ухудшением прогноза и качества жизни пациентов [1, 2]. Именно поэтому крайне важно знать клинические проявления патологий щитовидной железы, принципы их диагностики и методы лечения.

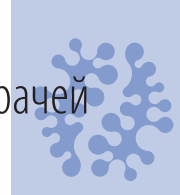
Приходится констатировать, что до сих пор в отношении заболеваний ЩЖ существует терминологическая путаница. В литературе для их обозначения используются два термина – «тиреотоксикоз» и «гипертиреоз». Однако эти понятия не являются тождественными. В частности, гипертиреоз – одна из частых причин тиреотоксикоза.

Под гипертиреозом следует понимать состояние, обусловленное как избыточным синтезом, так и избыточной секрецией тиреоидных гормонов (тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3)). Его можно рассматривать как гиперфункцию ЩЖ, например при диффузном токсическом зобе (ДТЗ).

При тиреотоксикозе не всегда наблюдается гиперфункция ЩЖ. Данная патология может быть обусловлена воспалительными процессами в ЩЖ, сопровождающимися деструкцией фолликулов и выбросом готовых запасов тиреоидных гормонов. Такой вариант развивается при подостром (тиреоидит де Кервена), послеродовом, безболевым и цитокин-индуцированном тиреоидитах, тиреотоксической фазе хронического аутоиммунного тиреоидита,

а также при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2 типа. Передозировка препаратами, содержащими тиреоидные гормоны (в частности, супрессивная терапия), приводит к развитию искусственных форм тиреотоксикоза (табл. 1).

Диагностика тиреотоксикоза основывается на клинической симптоматике, повышении концентраций свободных Т4 и Т3 (св. Т4 и св. Т3) и неопределяемом уровне тиреотропного гормона (ТТГ). В случае низкого уровня ТТГ и повышения хотя бы одной из фракций тиреоидных гормонов устанавливается диагноз «манифестный тиреотоксикоз», если обе фракции находятся в пределах нормы – «субклинический тиреотоксикоз». Следующим этапом диагностики является поиск этиологического фактора – триггера заболевания. Дифференциальная диагностика тиреотоксикоза предполагает определение антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ). Из инструментальных методов наиболее простым и информативным считается ультразвуковое исследование (УЗИ), позволяющее с высокой точностью определить объем ЩЖ, экзогенность ее структуры, наличие узлов и особенности кровотока, а также скинтиграфия ЩЖ с ¹³¹I или ^{99m}Tc, отражающая функциональную активность тиреоидной ткани [3, 4].



Болезнь Грейвса

Тиреотоксикоз является основным проявлением болезни Грейвса, известной так же, как ДТЗ.

Болезнь Грейвса представляет собой системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки АТ-рТТГ (иммуноглобулина (Ig) G) и клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (офтальмопатией, пре-тибиальной микседемой, акропатией, поражением сердечно-сосудистой системы и др.) [2, 5]. Патология чаще развивается у женщин, чем у мужчин. Так, соотношение женщин и мужчин с болезнью Грейвса варьируется от 5:1 до 10:1 [6].

Этиология и патогенез

Развитие болезни Грейвса связывают с врожденным дефектом специфических Т-лимфоцитов. Вследствие срыва иммунологической толерантности происходит активация В-лимфоцитов, продуцирующих тиреостимулирующие иммуноглобулины – АТ-рТТГ. Связывание стимулирующих антител с рецептором ТТГ приводит к его активации. Как следствие, повышается продукция гормонов тиреоцитами и развиваются клинические проявления тиреотоксикоза [7, 8]. В отличие от большинства других аутоиммунных заболеваний эндокринных желез (сахарного диабета 1 типа, гипокортицизма) при болезни Грейвса происходит не разрушение, а стимуляция органа-мишени (гипертиреоз). Основным секреторным продуктом ЩЖ остается Т4, однако нередко нарастает и соотношение Т3/Т4. По мере усиления продукции тиреоидных гормонов их свободные фракции увеличиваются [9, 10]. Наследуемое нарушение иммунологической толерантности может способствовать выживанию и пролиферации отдельных лимфоцитов, ответственных за аутоиммунную реакцию против тиреоцитов, а также секреции ими IgG в ответ на факторы внешней среды. Среди триггерных факторов обсуждается роль вирусной инфекции, стрессов,

курения. В частности, эмоциональный стресс приводит к усилению секреции кортизола, при этом подавляется активность Т-лимфоцитов. В результате аутореактивные лимфоциты освобождаются от их супрессорного влияния и могут проявлять свою активность в полной мере. Речь, в частности, идет о синтезе и продукции тиреоид-стимулирующих иммуноглобулинов. Курение повышает риск развития заболевания практически вдвое [11].

Нередко болезнь Грейвса ассоциируется с другой аутоиммунной патологией, например с перници-

озной анемией, алопецией, витилиго, миастенией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.

Симптомы тиреотоксикоза

При тиреотоксикозе происходят изменения практически всех видов обмена, однако наиболее выраженными являются нарушения жирового обмена. Это отражается на работе многих систем и органов, прежде всего сердечно-сосудистой, пищеварительной и других эндокринных желез помимо ЩЖ (табл. 2).

Симптомы заболевания развиваются и прогрессируют достаточно быстро [12].

Таблица 1. Виды тиреотоксикоза и причины, их обуславливающие

Вид тиреотоксикоза	Причины
Состояния, сопровождающиеся гиперпродукцией тиреоидных гормонов ЩЖ	Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) Многоузловой токсический зоб Токсическая аденома ЩЖ Йод-индуцированный тиреотоксикоз ТТГ-секретирующая аденома гипофиза
Состояния, сопровождающиеся гиперпродукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ	Тератома яичника (овариальная струма) Функционально активные метастазы рака ЩЖ
Состояния, сопровождающиеся деструкцией тканей ЩЖ	Подострый тиреоидит Безболевого тиреоидит Аутоиммунный тиреоидит Тиреоидит, индуцированный лекарственными средствами (амиодарон, соли лития, интерферон альфа, интерлейкин 2, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)
Ятрогенный тиреотоксикоз	Передозировка препарата при заместительной терапии гипотиреоза Вследствие введения экзогенных тиреоидных гормонов Профессиональный контакт с тиреоидными гормонами (производство лекарств, ветеринария)

Таблица 2. Влияние избытка тиреоидных гормонов на организм

Обменные процессы/органы и системы	Эффекты
Обмен веществ	Снижение массы тела, плохая переносимость жары, повышенная потливость
Кожа и ее элементы	Теплая влажная кожа, истончение волос, ногтей
Костный метаболизм	Повышение уровня кальция и щелочной фосфатазы в крови, остеопороз
Скелетная мускулатура	Мышечная слабость, гипотрофия
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, увеличение сердечного выброса, большое пульсовое давление, миокардиодистрофия, мерцательная аритмия
Пищеварительная система	Повышение аппетита, учащенный стул, повышение уровня печеночных трансаминаз
Нервная система	Эмоциональная лабильность, тремор, раздражительность, нарушение сна, быстрая утомляемость
Репродуктивная система	Нарушение менструального цикла, гинекомастия, импотенция, снижение фертильности



Пациенты с тиреотоксикозом нередко наблюдаются врачами других специальностей – кардиологами, терапевтами, гастроэнтерологами и неврологами, к эндокринологам они попадают только при появлении развернутой клинической картины. Так, у лиц пожилого возраста симптомы заболевания часто расценивают как сердечно-сосудистую или онкологическую патологию.

Установлено, что избыток тиреоидных гормонов нарушает сопряжение процессов окисления и фосфорилирования на уровне тканевого дыхания. В результате увеличивается теплопродукция. Повышенная теплоотдача достигается за счет усиленного потоотделения, что выражается определенными клиническими симптомами со стороны кожи (становится мягкой, влажной и бархатистой). Поэтому у большинства пациентов с ДТЗ температура остается нормальной. Подкожно-жировая клетчатка прогрессивно уменьшается на всех участках тела в зависимости от тяжести тиреотоксикоза.

Ускоренный метаболизм сопряжен с повышенным потреблением кислорода различными органами и тканями, что достигается ускорением кровообращения.

Стойкая тахикардия, не зависящая от физической нагрузки, считается одним из главных симптомов тиреотоксикоза. Второй причиной тахикардии является непосредственное воздействие тироксина на сердечную мышцу [13].

Тиреотоксической тахикардии присущи следующие черты:

- ✓ укорочение диастол, вследствие чего усугубляется недостаток кислорода в миокарде;
- ✓ увеличение общего расхода энергии в единицу времени;
- ✓ повышение риска развития эктопических импульсов, что приводит к нарушению сердечного ритма и с течением времени – к сердечно-сосудистой недостаточности.

Чаще всего при ДТЗ развивается мерцание предсердий. Этот симптом настолько патогномичен, что может стать основанием для

обследования больного на предмет тиреотоксикоза.

Недостаточность кровообращения при тиреотоксикозе имеет ряд особенностей. Она развивается по правожелудочковому типу, сохраняются ускоренный кровоток и повышенный сердечный индекс. При тиреотоксикозе редко возникает инфаркт миокарда, что, очевидно, связано с меньшим риском развития атеросклероза и адаптацией миокарда к гипоксии. Увеличение размеров сердца отмечается только при появлении мерцательной аритмии и обусловлено прежде всего дилатацией желудочков. Признаки гипертрофии левого желудочка на электрокардиограмме отмечаются у трети больных, однако носят функциональный характер (после устранения тиреотоксикоза патологические отклонения исчезают).

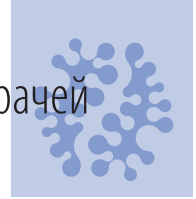
Классическим проявлением заболевания является нарушение ритма сердца – фибрилляция предсердий, причем частота аритмии увеличивается с возрастом. Фибрилляция предсердий сопровождается повышением риска тромбозов [14].

Симптомы со стороны органов зрения многочисленны. К таковым относятся характерный пристальный испуганный взгляд с расширением глазных щелей, увеличенный блеск глаз, редкое мигание, симптом Грефе (при фиксации взгляда на медленно перемещающемся вниз предмете между верхним веком и радужной оболочкой остается белая полоска склеры) и др. Эти проявления, скорее всего, обусловлены повышенным тонусом симпатической нервной системы и исчезают при компенсации тиреотоксикоза.

Наиболее тяжелой патологией, осложняющей течение болезни Грейвса, является эндокринная офтальмопатия (инфильтративная орбитопатия). Это аутоиммунное органоспецифическое заболевание, протекающее с поражением ретробульбарной жировой и соединительной тканей, мышц орбит, зрительного нерва и периорбитальных тканей [15].

Воспалительная экссудация и инфильтрация ретробульбарной клетчатки, а также экстраокулярных мышц приводят к повышению внутриглазного давления с нарушением кровотока в тканях орбит и резкому увеличению объема тканей глазницы с развитием экзофтальма [16, 17]. Ретробульбарный отек обусловлен значительным увеличением продукции гликозаминогликанов фибробластами тканей орбит. Характерными признаками патологии являются светобоязнь, слезотечение, периорбитальные отеки, ощущение инородного тела в глазах, ретроорбитальная боль. К этим симптомам присоединяются диплопия, отечность конъюнктивы, снижение остроты зрения. Значительно ухудшают течение эндокринной офтальмопатии курение и плохо контролируемый тиреотоксикоз. Избыток тиреоидных гормонов оказывает токсическое воздействие и на клетки печени. Они активируют протеолитические цитоплазмы, а также способствуют образованию SH-радикалов, что ведет к нарушению холестеринсинтезирующей, гликогенобразующей, дезинтоксикационной функции печени. Сначала это проявляется низким содержанием холестерина в крови, затем – нарушением углеводного обмена. По мере нарастания тяжести заболевания повышается уровень печеночных трансаминаз. При устранении тиреотоксикоза все нарушения устраняются [12].

Токсическое воздействие тиреоидных гормонов на центральную нервную систему реализуется за счет влияния на клетки и повышения их чувствительности к адреналину и норадреналину. Клиническими признаками тиреотоксической энцефалопатии служат головная боль, эмоциональная лабильность, быстрая психическая истощаемость, неспособность сосредоточиться, нарушение сна. На фоне лечения тиреостатиками все изменения исчезают. В некоторых случаях это может стать дифференциально-диагностическим признаком [18].



Мышечная слабость особенно проявляется при подъеме в гору или по лестнице, вставании с колен или поднятии тяжестей. После нормализации тиреоидного статуса мышечная сила восстанавливается довольно быстро, дольше – мышечная масса.

Вследствие бессонницы и мышечной слабости у таких пациентов нередко развивается чувство усталости.

У больных тиреотоксикозом также наблюдается нарушение кальциево-фосфорного обмена. Потеря кальция и фосфора с мочой значительно повышена относительно нормы. Однако их концентрация в сыворотке крови, как правило, находится в пределах нормы. Остеопороз чаще встречается у женщин пожилого возраста. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что избыточное содержание тиреоидных гормонов оказывает катаболическое воздействие на костную ткань. Рентгенологические признаки напоминают климактерический остеопороз [19].

Репродуктивная система также испытывает негативное влияние избытка тиреоидных гормонов. У мужчин снижается либидо, иногда развивается гинекомастия. Для женщин характерны нарушения менструального цикла, вплоть до аменореи, возможно появление ановуляции.

У пациентов пожилого возраста зоб часто отсутствует или наблюдается небольшое увеличение размеров ЩЖ в сочетании с узловым зобом. Характерно мало- или олигосимптомное течение заболевания [18]. При атипичном течении может наблюдаться выраженная потеря массы тела с явлениями анорексии на фоне общей и прогрессирующей мышечной слабости, что вызывает подозрение на онкологическое заболевание. У пожилых пациентов часто преобладают сердечно-сосудистые нарушения. Поэтому, как отмечалось ранее, все большие с впервые выявленной необъяснимой сердечной недостаточностью или мерцательной аритмией должны быть обследованы на предмет тиреотоксикоза. Следу-

ет также помнить, что в пожилом возрасте метаболические проявления тиреотоксикоза могут быть стертыми, при этом в клинической картине часто преобладают апатия, вялость, депрессия, слабость (апатетический тиреотоксикоз), в других случаях – признаки проксимальной миопатии.

Диагностика и классификация

Диагноз болезни Грейвса, или ДТЗ, ставится на основании вышеизложенных клинических симптомов, высокого уровня тиреоидных гормонов (св. Т₄, св. Т₃) и низкого содержания ТТГ в крови. Повышенный титр АТ-рТТГ – маркера иммуногенного тиреотоксикоза служит доказательством, что причиной тиреотоксикоза является болезнь Грейвса. Сохранение такового на фоне лечения свидетельствует о высоком риске декомпенсации заболевания [3].

Название патологии «диффузный токсический зоб» подразумевает наличие зоба. Тем не менее в ряде случаев объем ЩЖ бывает не увеличен. Поэтому при установлении

диагноза рекомендуется указывать объем ЩЖ в миллилитрах, тем более что ультразвуковая волюмометрия широко доступна в клинической практике.

Традиционно тиреотоксикоз классифицируют по степени тяжести (табл. 3). Однако критерии оценки основаны на весьма переменных параметрах (частоте сердечных сокращений, снижении массы тела и т.д.). В связи с этим представляется более целесообразным выделять субклинический, манифестный и осложненный гипертиреоз (табл. 4).

На фоне лечения манифестного или осложненного гипертиреоза возможны декомпенсация, компенсация или рецидив. Эти состояния отражают эффективность проводимых лечебных мероприятий, поэтому должны фиксироваться в клиническом диагнозе.

При проведении дифференциальной диагностики для определения причины тиреотоксикоза большее значение отводится УЗИ, а в ряде случаев скинтиграфии ЩЖ (табл. 5). При болезни Грейвса на-

Таблица 3. Классификация тиреотоксикоза

Степень тяжести тиреотоксикоза	Признаки
Легкая	Умеренное похудание Тахикардия не выше 100 ударов в минуту Ритм сердца не нарушен Функция других эндокринных желез не нарушена
Средняя	Выраженное похудание Тахикардия от 100 до 120 ударов в минуту Кратковременные нарушения ритма сердца Нарушение углеводного обмена Желудочно-кишечные расстройства Нарастание симптомов надпочечниковой недостаточности
Тяжелая	Висцеропатическая, марантическая форма – результат длительно не леченного или плохо леченного тиреотоксикоза На первый план выступают нарушения работы отдельных органов или систем Похудание достигает степени кахексии

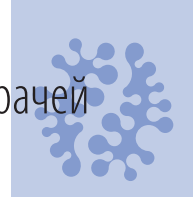
Таблица 4. Клинические формы гипертиреоза

Форма	Признаки
Субклиническая	Явная клиническая симптоматика отсутствует Уровень св. Т ₄ и общего Т ₄ в пределах нормы Уровень ТТГ ниже нормы
Манифестная	Явная клиническая симптоматика Уровень св. Т ₄ и общего Т ₄ повышен Уровень ТТГ ниже нормы
Осложненная	Имеются осложнения, обусловленные дисфункцией ЩЖ, например мерцательная аритмия



Таблица 5. Дифференциальная диагностика тиреотоксикоза

Диагноз	Клинические симптомы	Результаты лабораторного исследования	Результаты визуализации	Комментарии
Болезнь Грейвса	Диффузный зоб, орбитопатия	Уровень ТТГ снижен Уровень св. Т4 и св. Т3, а также АТ-рТТГ повышен	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – усиление захвата РФП (30–50%) Цветное доплеровское картирование при УЗИ – кровоток повышен	Обычно встречается у молодых женщин
Многоузловой/узловой токсический зоб	Многоузловой зоб	Уровень св. Т4 или/и св. Т3 повышен	Несколько функционирующих узлов	Распространен у пожилых лиц в районах с относительным дефицитом йода
Послеродовый тиреоидит и безболевого тиреоидит	Легкий гипертиреоз и небольшой зоб	Уровень св. Т3 и св. Т4 повышен Титр АТ к тиреоидной пероксидазе	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – отсутствие захвата РФП Цветное доплеровское картирование при УЗИ – кровоток снижен	Послеродовый тиреоидит развивается у 3–5% женщин после родов
Подострый тиреоидит	Болезненно увеличенная ЩЖ	Уровень св. Т4 и св. Т3 повышен Скорость оседания эритроцитов > 50 мм/ч	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – отсутствие или очень низкий захват РФП (0–5%)	Сезонность проявления (осень – зима) Дебют заболевания через пять-шесть недель после перенесенной инфекции Исход – выздоровление
Лекарственный тиреотоксикоз	Небольшое увеличение ЩЖ	Уровень св. Т4 и св. Т3 повышен Уровень ТТГ низкий	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – отсутствие или очень низкий захват РФП	Ассоциирован с приемом амиодарона, лития, интерферона альфа, сорафениба и других ингибиторов мультикиназы
Йод-индуцированный тиреотоксикоз	Увеличение ЩЖ	Уровень св. Т4 и св. Т3 повышен	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – отсутствие или очень низкий захват РФП (0–5%)	Гипертиреоз в течение нескольких дней и месяцев после воздействия йода у пациентов с ранее существовавшим заболеванием ЩЖ (многоузловой зоб)
Экзогенный тиреотоксикоз	Симптомы тиреотоксикоза с или без увеличения ЩЖ	Уровень св. Т4 и св. Т3 повышен у пациентов, принимающих Т4 Уровень св. Т3 повышен на фоне низкого уровня св. Т4 у пациентов, принимающих Т3	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – отсутствие или очень низкий захват РФП (0–5%)	Чрезмерное пероральное потребление синтетического гормона в лечебных целях (супрессивная терапия высокодифференцированного рака ЩЖ) либо скрытое использование
Яичниковая струма	Симптомы тиреотоксикоза без увеличения ЩЖ	Уровень св. Т4 и св. Т3 повышен	Увеличение поглощения РФП органами малого таза	Обусловлена гиперфункцией тиреоидной ткани, локализованной в тератоме яичника Редко злокачественная
Пузырный занос и хорионкарцинома	Симптомы тиреотоксикоза с или без увеличения ЩЖ	Уровень св. Т4 и св. Т3 повышен Уровень ТТГ низкий	Сцинтиграфия ЩЖ с ¹³¹ I и ^{99m} Tc – захват РФП повышен (> 30–50%)	В основе патогенеза выработка больших количеств хорионического гонадотропина, обладающего ТТГ-подобной активностью, что может приводить к гиперстимуляции ЩЖ



блюдается снижение экзогенности ткани ЩЖ диффузного характера, увеличение ее объема и усиление кровотока. Диффузное повышение захвата радиофармпрепарата (РФП) при проведении скинтиграфии позволяет отличить болезнь Грейвса от других причин тиреотоксикоза. При функциональной автономии ЩЖ (токсическая аденома, многоузловой токсический зоб) выявляется горячий узел (или узлы) и пониженный захват РФП остальной тканью ЩЖ. Тиреотоксикоз, не связанный с гиперфункцией ЩЖ (при деструктивных тиреоидитах), характеризуется сниженным поглощением РФП [4]. УЗИ орбит, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография могут использоваться для визуализации патологических изменений ретробульбарных тканей.

Методы лечения

Существует несколько методов лечения болезни Грейвса: применение тиреостатических средств (тионамиды), радиоiodтерапия и хирургическое вмешательство. Каждый из них обладает рядом преимуществ и недостатков. Наиболее перспективным методом лечения считается радиоiodтерапия.

Медикаментозная терапия

Независимо от избранного метода воздействия сначала для достижения эутиреоза проводится тиреостатическая терапия. С помощью тиреостатиков удается достичь ремиссии болезни Грейвса у 35–50% пациентов. Длительное консервативное лечение не имеет смысла при больших размерах зоба (объем ЩЖ > 35–40 мл), тяжелых осложнениях тиреотоксикоза, рецидиве тиреотоксикоза через 12–18 месяцев полноценной тиреостатической терапии [20, 21]. Тионамиды (тиамазол, пропилтиоурацил) блокируют синтез тиреоидных гормонов и купируют проявления тиреотоксикоза. Предполагают, что тиреостатики способны оказывать иммуносупрессивное действие (табл. 6). На начальных этапах лечения тиреостатики назначают в мак-

симальных дозах: 30–40 мг/сут тиамазола (1-метил-2-меркаптоимидазол) на два-три приема или 300 мг/сут пропилтиоурацила (6-пропил-2-тиоурацил) на три-четыре приема после еды. Продолжительность действия тиамазола достигает 40 часов, при этом его активность приблизительно в десять раз выше, чем у пропилтиоурацила. На фоне такой терапии через четыре – шесть недель у 90% пациентов с тиреотоксикозом средней тяжести удается достичь компенсации заболевания. Лабораторным признаком таковой служит нормализация уровня св. Т4 (уровень ТТГ еще долго может оставаться сниженным) [22]. С этого момента дозу тиреостатика постепенно снижают до поддерживающей (тиамазол 2,5–10,0 мг/сут, пропилтиоурацил 12,5–50,0 мг/сут). Консервативное лечение обычно продолжается от 12 до 24 месяцев. Чем длительнее тиреостатическая терапия, тем выше вероятность достичь устойчивой ремиссии. При наличии зобогенного эффекта и/или предпосылок к развитию медикаментозного гипотиреоза для поддержания эутиреоидного со-

стояния рекомендуется комбинация тиреостатиков с L-тироксинами (25–50 мкг/сут) [23].

Основным недостатком терапии тионамидами является развитие побочных эффектов. Незначительные побочные эффекты, такие как кожные проявления (крапивница, сыпь, зуд), артралгия, наблюдаются примерно у 5% пациентов и, как правило, только в течение первых нескольких недель терапии [24]. При возникновении незначительных кожных реакций возможно назначение антигистаминных препаратов. При наличии стойких умеренных и легких побочных эффектов тиреостатик необходимо отменить и назначить радиоiodтерапию или хирургическое вмешательство. Если последние два метода лечения не показаны, возможен перевод на другое анти-тиреоидное средство [25].

При назначении тиреостатиков больных обязательно информируют о возможности возникновения агранулоцитоза (0,5–0,7% случаев). Для агранулоцитоза характерны симптомы инфекционного заболевания. При их появлении терапию прекращают.

Таблица 6. Медикаментозное лечение болезни Грейвса

Лечение и контроль эффективности	Комментарии
Начальная доза тиамазола первые четыре – восемь недель	20–40 мг/сут
Поддерживающая доза тиамазола: <ul style="list-style-type: none"> ■ монотерапия ■ в комбинации с 25–50 мкг тироксина 	2,5–10,0 мг/сут 10–20 мг/сут
Контроль лечения	Определение уровня ТТГ, св. Т4 (показатели должны быть в пределах нормы) Определение уровня лейкоцитов и тромбоцитов (один раз в семь – десять дней в течение первого месяца терапии, один раз в месяц на фоне поддерживающей дозы)

Таблица 7. Механизм действия основных групп препаратов, используемых при лечении болезни Грейвса

Группа препаратов	Механизм действия, показания
Тиреостатики (тиамазол и пропилтиоурацил)	Ингибирование органификации йода, синтеза Т4 и Т3, конверсии Т4 в Т3 (только пропилтиоурацил)
Глюкокортикостероиды	Ингибирование секреции гормонов, конверсии Т4 в Т3, основные показания – относительная надпочечниковая недостаточность при ДТЗ, сочетание ДТЗ с эндокринной офтальмопатией, лейкопения
Бета-блокаторы	Ингибирование адренергического действия гормонов, конверсии Т4 в Т3, коррекция влияния избытка тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему



В дополнение к антитиреоидным средствам применяются бета-блокаторы, глюкокортикостероиды, седативные средства и сердечные гликозиды, препараты калия (табл. 7).

Бета-блокаторы позволяют сократить период предоперационной подготовки за счет купирования симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы, что достигается прямым воздействием на бета-рецепторы адреналина, а также воздействием на периферический обмен тиреоидных гормонов. Следует подчеркнуть, что для оценки адекватности дозы тиреостатиков нельзя ориентироваться на частоту пульса.

Пациентам с явным тиреотоксикозом бета-адреноблокаторы (Анаприлин 120 мг/сут на три-четыре приема или длительно действующие препараты, например Конкор 5 мг/сут, Атенолол 100 мг/сут однократно) целесообразно назначать до достижения медикаментозного эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок. При тяжелом, длительном тиреотоксикозе и наличии симптомов недостаточности надпочечников показаны глюкокортикостероиды: преднизолон 10–15 мг/сут перорально или гидрокортизон 50–75 мг/сут внутримышечно [26]. Препараты данной группы следует отменять постепенно. Бета-блокаторы следует использовать с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмией и феноменом Рейно. В качестве альтернативы им пока-

заны блокаторы кальциевых каналов [27].

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство было первым и основным методом радикального лечения болезни Грейвса [28]. С появлением в 1940-х и 1950-х гг. тиреостатической терапии и радиоiodтерапии таковое рекомендуют менее 1% экспертов. Однако, по данным последних зарубежных исследований, хирургическое вмешательство вновь стало методом выбора при наличии показаний (против радиоiodтерапии), особенно у пациентов с низким социально-экономическим статусом [29, 30]. В одних случаях оперативное вмешательство рекомендуют сразу после установления диагноза, в других – после консервативного лечения, иногда довольно длительного.

Абсолютными показаниями к хирургическому лечению при диффузном токсическом зобе являются [31, 32]:

- зоб больших размеров с признаками компрессии окружающих органов и анатомических структур, независимо от тяжести тиреотоксикоза;
- сочетание ДТЗ с неопластическими процессами в ЩЖ;
- тяжелая форма течения тиреотоксикоза с нарушениями сердечного ритма по типу мерцательной аритмии;
- непереносимость тиреостатиков;
- отсутствие стойкого эффекта от консервативной терапии в течение двух лет, рецидив заболевания.

Однако нередко возникают ситуации, которые можно расценивать как относительные показания к хирургическому лечению:

- отсутствие квалифицированной эндокринологической помощи по месту жительства пациента;
 - социальные или бытовые условия, исключающие возможность регулярного приема препаратов.
- Хирургическое лечение ДТЗ требует предоперационной подготовки больных. Ее основной целью является достижение эутиреоидного состояния.

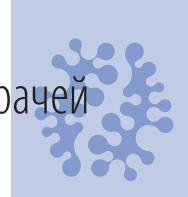
В зависимости от тяжести тиреотоксикоза, объема ЩЖ, наличия сопутствующих заболеваний медикаментозная компенсация тиреотоксикоза достигается в различные сроки с использованием разных доз тиреостатиков. Важно помнить, что плохая компенсация тиреотоксикоза создает угрозу массивного поступления тиреоидных гормонов в кровоток во время операции и развития в раннем послеоперационном периоде тиреотоксического криза – состояния, при котором летальность достигает 60% [33].

Радиоiodтерапия

В ряде случаев (непереносимость тиреостатиков, рецидив ДТЗ, противопоказания к оперативному лечению, связанные с тяжелыми соматическими заболеваниями) терапия радиоактивным йодом (¹³¹I) может рассматриваться как наиболее оптимальный метод лечения (табл. 8). Однако он имеет определенные ограничения. Его нельзя использовать при большом

Таблица 8. Преимущества и недостатки методов лечения болезни Грейвса

Метод лечения	Преимущества	Недостатки
Прием тиреостатиков	Неинвазивный метод Легко корректируется Гипотиреоз развивается редко Можно применять у детей и беременных	Частота рецидивов – 50–70% Побочные реакции Длительное лечение, зобогенный эффект
Оперативное лечение	Быстрое устранение симптомов заболевания Низкая частота рецидивов – менее 5% Высокая эффективность	Инвазивный метод Развитие гипотиреоза – до 70% Осложнения – 3–5% Противопоказано при тяжелой соматической патологии
Радиоiodтерапия	Эффективность Низкая частота рецидива – менее 1% Лучший метод при рецидивах	Развитие гипотиреоза – 80–100% Отсроченный эффект (до шести месяцев) Противопоказана при беременности и лактации, а также при большом объеме ЩЖ (более 50 мл)



объеме ЩЖ и загрудинном расположении зоба. Лечение ^{131}I противопоказано при беременности и грудном вскармливании. Гипотиреоз обычно развивается в течение 6–12 месяцев после введения. Кроме того, в некоторых ситуациях подготовка к радиоiodтерапии требует медикаментозной компенсации тиреотоксикоза с помощью тиреостатиков. Последние отменяют за пять – семь дней до введения ^{131}I [34–39].

Перед проведением терапии радиоактивным йодом лечение тиамазолом оправданно при наличии риска обострения тиреотоксикоза (то есть у тех пациентов, у которых симптоматика выражена или уровень св. Т4 превышает нормальный в два-три раза, у пациентов с сердечно-сосудистыми нарушениями, эндокринной офтальмопатией). Пациенты группы риска перед радиоiodтерапией

также должны получать бета-адреноблокаторы. Однако при агранулоцитозе, аллергической реакции на тиреостатик терапия радиоактивным йодом может быть назначена без предварительной подготовки.

В настоящее время большая часть пациентов с болезнью Грейвса, равно как и с другими формами токсического зоба, в качестве лечения получает именно радиоiodтерапию. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиваться во время операции на ЩЖ. Целью радиоiodтерапии является ликвидация тиреотоксикоза путем разрушения гиперфункционирующей ткани ЩЖ. При ДТЗ надлежащая активность ^{131}I должна быть назначена однократно (10–15 мКи) с целью достижения у пациентов гипотиреоза. После-

дующее наблюдение включает определение уровня св. Т4 и св. Т3 с интервалом четыре – шесть недель. Если через шесть месяцев после радиоiodтерапии тиреотоксикоз сохраняется, показано повторное лечение.

Заключение

Синдром тиреотоксикоза охватывает широкий спектр патологий, основной из которых является болезнь Грейвса. В настоящее время основными способами коррекции тиреотоксикоза являются лекарственная терапия, хирургическое вмешательство и терапия радиоактивным йодом. Глубокое понимание проблемы и владение современными диагностическими методами позволяют сформировать диагностический алгоритм, необходимый для применения персонализированного подхода к ведению таких пациентов. ❁

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis // *Thyroid*. 2016. Vol. 26. № 10. P. 1343–1421.
3. Bahn Chair R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // *Thyroid*. 2011. Vol. 21. № 6. P. 593–646.
4. Ide A., Amino N., Kang S. et al. Differentiation of postpartum Graves' thyrotoxicosis from postpartum destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow // *Thyroid*. 2014. Vol. 24. № 6. P. 1027–1031.
5. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом. М., 2014.
6. Nyström H.F., Jansson S., Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003–2005 // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2013. Vol. 78. № 5. P. 768–776.
7. Matos-Santos A., Nobre E.L., Costa J.G. et al. Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goiter // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2001. Vol. 55. № 1. P. 15–19.
8. Bahn R.S. Autoimmunity and Graves' disease // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 91. № 4. P. 577–579.
9. Фадеев В.В. Диагностика и лечение болезни Грейвса // *Медицинский совет*. 2014. № 4. С. 44–48.
10. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013. Vol. 9. № 12. P. 724–734.
11. Barbesino G., Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. № 6. P. 2247–2255.
12. Burch H.B. Overview of the clinical manifestations of thyrotoxicosis // *Werner & Ingbar's The Thyroid* / ed. L.E. Braverman. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. P. 434–440.
13. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease // *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* / eds. R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby. 10th ed. Philadelphia, 2017.
14. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. № 15. P. 1675–1678.
15. Vilar-González S., Lamas-Oliveira C., Fagúndez-Vargas M.A. et al. Thyroid orbitopathy, an overview with special attention to the role of radiotherapy // *Endocrinol. Nutr.* 2015. Vol. 62. № 4. P. 188–199.
16. Bahn R.S. Graves' ophthalmopathy // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 8. P. 726–738.
17. Weetman A.P. Graves' disease // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. № 17. P. 1236–1248.
18. Boelaert K., Torlinska B., Holder R.L., Franklyn J.A. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 6. P. 2715–2726.



19. Karga H., Papapetrou P.D., Korakovouni A. et al. Bone mineral density in hyperthyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004. Vol. 61. № 4. P. 466–472.
20. Cooper D.S. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 8. P. 3474–3481.
21. Sundaresh V., Brito J.P., Wang Z. et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. № 9. P. 3671–3677.
22. Laurberg P., Buchholtz Hansen P.E., Iversen E. et al. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. 1986. Vol. 111. № 1. P. 39–43.
23. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration // *Thyroid*. 2009. Vol. 19. № 7. P. 673–674.
24. Warnock A.L., Cooper D.S., Burch H.B. Life threatening thyrotoxicosis: thyroid storm and adverse effects of antithyroid drugs // *Endocrine and Metabolic Medical Emergencies*. 2014.
25. Otsuka F., Noh J.Y., Chino T. et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012. Vol. 77. № 2. P. 310–315.
26. Geffner D.L., Hershman J.M. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism // *Am. J. Med.* 1992. Vol. 93. № 1. P. 61–68.
27. Roti E., Montermini M., Roti S. et al. The effect of diltiazem, a calcium channel-blocking drug, on cardiac rate and rhythm in hyperthyroid patients // *Arch. Intern. Med.* 1988. Vol. 148. № 9. P. 1919–1921.
28. Burch H.B., Burman K.D., Cooper D.S. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 12. P. 4549–4558.
29. Elfenbein D.M., Schneider D.F., Havlena J. et al. Clinical and socioeconomic factors influence treatment decisions in Graves' disease // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 22. № 4. P. 1196–1199.
30. Jin J., Sandoval V., Lawless M.E. et al. Disparity in the management of Graves' disease observed at an urban county hospital: a decade-long experience // *Am. J. Surg.* 2012. Vol. 204. № 2. P. 199–202.
31. Feroci F., Rettori M., Borrelli A. et al. A systematic review and meta-analysis of total thyroidectomy versus bilateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease // *Surgery*. 2014. Vol. 155. № 3. P. 529–540.
32. Erbil Y., Ozluk Y., Giriş M. et al. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 6. P. 2182–2189.
33. Burch H.B., Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1993. Vol. 22. № 2. P. 263–277.
34. McDermott M.T., Kidd G.S., Dodson L.E. Jr., Hofeldt F.D. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review // *Am. J. Med.* 1983. Vol. 75. № 2. P. 353–359.
35. Ross D.S. Radioiodine therapy for hyperthyroidism // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 6. P. 542–550.
36. Braga M., Walpert N., Burch H.B. et al. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial // *Thyroid*. 2002. Vol. 12. № 2. P. 135–139.
37. Alexander E.K., Larsen P.R. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 3. P. 1073–1077.
38. Kubota S., Ohye H., Yano G. et al. Two-day thionamide withdrawal prior to radioiodine uptake sufficiently increases uptake and does not exacerbate hyperthyroidism compared to 7-day withdrawal in Graves' disease // *Endocr. J.* 2006. Vol. 53. № 5. P. 603–607.
39. American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson J.C., Freitas J. et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association // *Thyroid*. 2011. Vol. 21. № 4. P. 335–346.

Graves' Disease: Modern Approaches to Treatment

Ye.V. Biryukova¹, N.M. Platonova²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Yelena Valeryevna Biryukova, lena@obsudim.ru

Graves' disease (diffuse toxic goiter) – one of the most wide spread diseases of the thyroid gland. The article discusses the etiology, pathogenesis and clinical picture of the disease, as well as methods of its diagnosis and treatment.

Currently, laboratory diagnosis of thyrotoxicosis is based on clinical symptoms, elevated concentrations of free thyroxine and triiodothyronine and undetectable levels of thyroid-stimulating hormone. For the treatment of Graves' disease using medical and surgical methods, as well as radioiodotherapy.

Key words: thyrotoxicosis, Graves' disease, cardiovascular disorders, thyrostatics