

СИМПОЗИУМ «СИНДРОМ ТИРЕОТОКСИКОЗУ»

Проводить: Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Рекомендований: ендокринологам, терапевтам, сімейним лікарям.

ПАНЬКІВ В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

СИНДРОМ ТИРЕОТОКСИКОЗУ

Тиреотоксикоз — синдром, при якому спостерігаються клінічні та біохімічні прояви надмірного вмісту тиреоїдних гормонів у крові незалежно від причини підвищення їхнього рівня. У більшості випадків тиреотоксикоз розвивається внаслідок надмірної продукції гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) (гіпертиреоз).

Серед усіх форм тиреотоксикозу 90 % становлять дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і тиреотоксична аденома, у зв'язку з чим нами найдокладніше розглянуто принципи діагностики і лікування тиреотоксикозу саме при цих захворюваннях.

Дифузний токсичний зоб

ДТЗ (хвороба Грейвса, хвороба Базедова) — системне автоімунне захворювання, що розвивається внаслідок вироблення антитіл до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ) і клінічно проявляється ураженням ЩЗ з розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстра-тиреоїдною патологією: ендокринною офтальмопатією (ЕО), претибіальною мікседемою, акропатією (табл. 1).

Ще в 1786 році вперше звернув увагу на взаємозв'язок між пухлиною в ділянці ЩЗ, екзофтальмом і розвитком серцевої недостатності з гіпертрофією серця лікар Калєб Паррі (Caleb Parry), хоча його публікація датується 1825 роком. Згодом ірландський лікар Роберт Грейвс (1835) і німецький лікар Карл фон Базедов (1840) незалежно один від одного описали наявність у хворого серцебиття та екзофтальму на тлі збільшеної ЩЗ.

В Україні традиційно використовується термін «ДТЗ», не позбавлений певних недоліків. По-перше, він характеризує лише макроскопічні (дифузний зоб) і функціональні (токсичний зоб) зміни ЩЗ, що не вважається обов'язковим для хвороби Грейвса. З одного боку, іноді збільшення ЩЗ відсутнє, з іншого — воно не завжди дифузне. Крім того, дифузне збільшення ЩЗ у поєднанні з тиреотоксикозом трапляється і при інших її захворюваннях. Використання ширшого терміну «хвороба», а не просто токсичний зоб, більш виправдано, оскільки він більшою мірою підкреслює системність автоімунного процесу. До того ж майже в усьому світі використовується термін «хвороба Грейвса», а в німецькомовних країнах — «хвороба Базедова».

Етіологія і патогенез

ДТЗ розглядається як багатофакторне захворювання, при якому генетичні особливості імунного реагування реалізуються на тлі дії чинників довкілля. Поряд з етнічно асоційованою генетичною схильністю (носіїство гаплотипів HLA-B8, -DR3 і -DQA1*0501 у європейців) у розвитку ДТЗ певне значення надається психосоціальним чинникам і чинникам довкілля. Емоційні стресорні та екзогенні чинники, такі як паління, можуть сприяти реалізації генетичної схильності до ДТЗ. Паління підвищує ризик розвитку ДТЗ в 1,9 раза, а розвиток ЕО за вже наявного ДТЗ — у 7,7 раза. Можливе поєднання ДТЗ з іншими автоімунними ендокринними захворюваннями (ЩД 1-го типу, первинний гіпокортицизм) — автоімунний полігландулярний синдром II типу.

Внаслідок порушення імунологічної толерантності автореактивні лімфоцити (CD4+ і CD8+ Т-лімфоцити, В-лімфоцити) за участі адгезивних молекул (ICAM-1, ICAM-2, E-селектин, VCAM-1, LFA-1, LFA-3, CD-44) інфільтрують паренхіму ЩЗ, де розпізнають низку антигенів, що презентуються дендритними клітинами, макрофагами і В-лімфоцитами. Надалі цитокіни і сигнальні молекули ініціюють антигенспецифічну стимуляцію В-лімфоцитів, внаслідок чого розпочинається продукція специфічних імуноглобулінів проти різних компонентів тиреоцитів. У патогенезі ДТЗ основне значення надається утворенню стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ.

На відміну від більшості інших автоімунних захворювань при ДТЗ відбувається не руйнування, а стимуляція органа-мішені. У цьому випадку автоантитіла виробляються до фрагмента рецептора ТТГ, що знаходиться на мембрані тиреоцитів. Внаслідок взаємодії з антитілом цей рецептор набуває активного стану, запускаючи пост-рецепторний каскад синтезу тиреоїдних гормонів (тиреотоксикоз) і, крім того, стимулюючи гіпертрофію тиреоцитів (збільшення ЩЗ). До кінця не з'ясовано, чому сенсibiliзовані до антигенів ЩЗ Т-лімфоцити інфільтрують і призводять до імунного запалення в інших структурах, таких як ретробульбарна клітковина (ЕО), клітковина передньої поверхні гомілки (претибіальна мікседема).

Клінічно найвагомим синдромом, що розвивається при ДТЗ внаслідок гіперстимуляції ЩЗ антитілами до рецептора ТТГ, є тиреотоксикоз. Патогенез змін із боку органів і систем, що виникають при тиреотоксикозі, полягає в значному підвищенні рівня основного обміну з подальшими дистрофічними змінами. Найчутливішими до тиреотоксикозу структурами, у яких найбільша щільність рецепторів до тиреоїдних гормонів, є серцево-судинна (особливо міокард передсердь) і нервова система.

Епідеміологія

Поширеність синдрому тиреотоксикозу в Україні (станом на 1.01.2012 р.) становила 117,9 на 100 тис. населення, захворюваність населення України на тиреотоксикоз у 2011 р. становила 13,6 на 100 тис. населення. Щорічний приріст числа зареєстрованих хворих досягає 4,7 %.

Захворювання у жінок трапляється у 5 разів частіше, ніж у чоловіків, і може розвинути у будь-якому віці.

Клінічні прояви

Для ДТЗ у більшості випадків характерний відносно короткий анамнез: перші симптоми зазвичай виникають за 4–6 місяців до звертання до лікаря і постановки діагнозу.

Надлишок тиреоїдних гормонів у крові призводить до порушення стану різноманітних органів і систем і розвитку клінічних проявів синдрому тиреотоксикозу:

- Ураження серцево-судинної системи.
- Порушення серцевого ритму.
- Постійна синусова тахікардія.
- Постійна миготлива тахіаритмія.
- Пароксизми миготливої тахіаритмії на тлі синусової тахікардії.
- Пароксизми миготливої тахіаритмії на тлі нормального синусового ритму, можлива екстрасистоля.
- Високий пульсовий тиск.
- Недостатність кровообігу внаслідок розвитку дисгормональної міокардіодистрофії.

- Ураження периферичної і центральної нервової систем.
- Підвищена збудливість і швидка втомлюваність.
- Плаксивість.
- Розлад сну.
- Тремор тіла (синдром «телеграфного стовпа») і особливо пальців рук (синдром Марі).
- Підвищена пітливість.
- Стійкий червоний дермографізм.
- Підвищення сухожильних рефлексів.
- Очні симптоми тиреотоксикозу (Грефе, Кохера, Дальримпля, Мебіуса, Жофруа, Боткіна тощо) пов'язані з порушенням вегетативної іннервації окоорухаючих м'язів на відміну від ураження параорбітальних тканин при ендокринній офтальмопатії.
- Синдром каталічних порушень.
- Схуднення на тлі підвищеного апетиту.
- Субфебрильна температура тіла.
- М'язова слабкість.
- Тиреогенний остеопороз.
- Синдром ектодермальних порушень.
- Розшаровування і підвищена ламкість нігтів (ніготь Пламмера).
- Ламкість і випадіння волосся.
- Ураження шлунково-кишкового тракту.
- Нестійкі часті випорожнення (гіпердефекація).
- Порушення функції печінки аж до гепатиту.
- Ураження інших залоз внутрішньої секреції.
- Розвиток недостатності надниркових залоз.
- Дисфункція яєчників.
- Порушення менструального циклу аж до аменореї.
- Невиношування вагітності.
- Ураження молочних і грудних залоз.
- Фіброзно-кістозна мастопатія.
- Гінекомастія у чоловіків.
- Порушення толерантності до вуглеводів, розвиток цукрового діабету.

Таблиця 1. Характеристика ДТЗ

Етіологія	Невідома; асоціація з гаплотипами HLA-DR3, HLA-DQA1*0501; протективний гаплотип: HLA-DQA1*0701
Патогенез	Вироблення стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ з розвитком синдрому тиреотоксикозу і запальними змінами в ретробульбарній клітковині
Епідеміологія	Жінки хворіють у 5 разів частіше, у більшості випадків між 20 і 50 роками. Поширеність тиреотоксикозу в регіоні з нормальним споживанням йоду досягає 2 % серед жінок; частота нових випадків ДТЗ: 3 на 1000 жінок на рік
Основні клінічні прояви	Тахікардія, суправентрикулярні аритмії, серцева недостатність, схуднення на тлі підвищеного апетиту, м'язова слабкість, тремор, пітливість, дратівливість, плаксивість, очні симптоми тиреотоксикозу, ЕО
Діагностика	ТТГ↓, T ₄ і T ₃ ↑, ЕО, дифузне збільшення об'єму ЩЗ, дифузне посилення захоплення ^{99m} Tc за даними сцинтиграфії ЩЗ, антитіла до рецептора ТТГ↑
Диференціальна діагностика	Інші захворювання, що перебігають із тиреотоксикозом
Лікування	Тиреостатична терапія (тіамазол, пропілтіоурацил); радикальні методи: тиреоїдектомія, субтотальна резекція ЩЗ, терапія ¹³¹ I
Прогноз	Сприятливий при досягненні стійкого еутиреозу. Ймовірність виживання після курсу тиреостатичної терапії 25–50 %. Постійна замісна терапія препаратами тиреоїдних гормонів після застосування радикальних методів

Основна клінічна симптоматика ДТЗ зумовлена підвищеною секрецією T_4 і T_3 , підвищеною чутливістю до катехоламінів. Надлишок T_4 і T_3 збільшує обмін речовин в організмі, спричинює калоригенний ефект, підсилює катаболізм жирів і білків, що призводить до появи численних клінічних ознак. У хворих відзначаються підвищена нервова збудливість, плаксивість, метушливість, порушення сну, посилене серцебиття, підвищена пітливість, відчуття жару, тремтіння кінцівок чи всього тіла, часті випорожнення, схуднення, м'язова слабкість, витрішкуватість, припухлість верхніх повік. Шкіра стає тонкою, надмірно еластичною, гарячою, волосся стає тонким.

Схуднення (одна з основних ознак тиреотоксикозу) зумовлене катаболічною дією тиреоїдних гормонів на жири і білки, посиленим виділенням води з організму. У тяжких випадках може розвинути кахексія.

Зміни серцево-судинної системи у хворих на ДТЗ полягають насамперед у частішанні серцевих скорочень. ЧСС збільшується до 90–150 уд/хв (навіть у спокої і під час сну). Тиреотоксикоз супроводжується дилатацією резистивних артерій і децентралізацією кровообігу. З одного боку, це призводить до того, що пацієнти можуть відчувати серцебиття не лише в грудній клітці, але і в голові, руках, животі. З іншого боку, гіперкінетичний стан серця (висока ЧСС) у поєднанні з децентралізацією кровообігу призводить до підвищення пульсового тиску.

Під впливом тиреоїдних гормонів у серці відбуваються глибокі біохімічні порушення: гіпоксія, зменшення вмісту глікогену, білка, креатиніну, АТФ, порушення електролітного балансу в міокарді, зменшення вмісту калію і збільшення натрію у клітинах міокарда.

Підвищується хвилинний об'єм крові. Серце при перкусії збільшується в розмірі вліво. Рентгенологічно спостерігається збільшення обох шлуночків, частішає серцевий ритм. При аускультатії відзначається акцентуація тонів, систолічний шум на верхівці з проведенням на легеневу артерію. Встановлено послаблення скоротливої здатності міокарда, оскільки через надлишок тиреоїдних гормонів роз'єднується окисне фосфорилювання: підсилюється розпад білка, у серцевому м'язі знижується синтез глікогену, синтез білка і вміст АТФ.

Невідповідність між потребою міокарда в кисні і його надходженням може сприяти розвитку миготливої аритмії, яка спостерігається у 15 % усіх хворих і у 30–40 % із тяжким тиреотоксикозом в осіб похилого віку. Спочатку миготлива аритмія має пароксизмальний характер, а згодом переходить у стійку форму. Невідповідність між вимогами серцевого м'яза в кисні і зниженням скоротливої здатності призводить до недостатності кровообігу по малому і великому колах.

Інше порушення серцевого ритму у вигляді тріпотіння передсердь спостерігається в 1,2–1,5 % хворих похилого віку з тяжкою формою ДТЗ. Екстрасистоля (шлуночкова) і пароксизмальна тахікардія виникають рідко. Блокада ніжок пучка Гіса спостерігається у хворих у поєднанні з перенесеними раніше захворюваннями серця чи кардіосклерозом. ЕКГ залежить від тривалості та тяжкості захворювання.

Характерними є зміна зубця Р (збільшення, розширення, розщеплення), ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, деформація QRS-комплексу і Т-зубця в лівих грудних відведеннях. Нерідко у хворих молодого віку відзначаються коронароподібні зубці (негативний зубець Т, подовження QRST-комплексу, зміщення ST-інтервалу донизу), поява яких пов'язана з метаболічними порушеннями в міокарді.

Порушення ЦНС полягають у підвищеній дратівливості, нестійкості настрою, плаксивості, надмірних рухах (гіперкінез), психологічній нестійкості. Іноді трапляються психози. Периферичні сухожильні рефлекси зазвичай підвищені. Характерна м'язова слабкість і часткова атрофія м'язів плечового і тазового поясів. Хворим тяжко підніматися по сходах, вставати зі стільця. Ця м'язова патологія відома як тиреотоксична проксимальна міопатія, що корелює зі ступенем тяжкості ДТЗ. Одним із нечастих проявів м'язової патології є тиреотоксичний гіпокаліємічний періодичний параліч, що трапляється з різною частотою серед окремих етнічних груп населення. Так, серед китайців, хворих на ДТЗ, частота його становить 1,3 % у чоловіків і 0,17 % у жінок, серед японців — 1,9 %. У Європі й Америці періодичний параліч трапляється рідко.

Приступи паралічів ліквідуються краплинним внутрішньовенним введенням хлориду калію, прийомом верошпірону. Лікування ДТЗ при досягненні еутиреоїдного стану супроводжується повним припиненням приступів.

Інтенсифікація кісткової резорбції призводить до розвитку синдрому остеопенії, а сам тиреотоксикоз розглядається як один із найвагоміших факторів ризику остеопорозу.

Порушення функції шлунково-кишкового тракту при ДТЗ полягають у посиленні апетиту в поєднанні з прогресуючим схудненням. Збільшення апетиту на початковій стадії захворювання зумовлене підвищенням секреції шлункового соку, що може знижуватися при тяжкій формі захворювання. Пришвидшене проходження їжі шлунково-кишковим трактом може супроводжуватися розладом шлунка (поносом).

Печінка при тяжкій формі ДТЗ також втягується в патологічний процес: відзначається її збільшення у зв'язку з жировим гепатозом. На сканограмі спостерігається збільшення печінки та зниження накопичення ізотопу, що свідчить про порушення функції печінкових клітин. Під впливом тиреоїдних гормонів порушуються білково-синтетична, глікогенфіксуєча функції печінки; часто відзначається підвищення вмісту білірубіну. Рівень холестерину в крові знижений, оскільки процеси розпаду холестерину переважають над його синтезом. Чим тяжчий тиреотоксикоз, тим більше знижується вміст холестерину. Внаслідок порушень функцій печінки змінюється метаболізм тестостерону й утворюються естрогеноподібні сполуки, що спричинюють розвиток гінекомастії у чоловіків, хворих на ДТЗ.

При ДТЗ порушується функція нирок: клубочкова фільтрація збільшується, знижується реабсорбція води, підсилюється виділення кальцію з сечею.

Відзначаються також порушення функції статевих залоз (оліго- чи аменорея, спонтанні аборти, зниження лібідо і потенції). На відміну від гіпотиреозу тиреотоксикоз помірної вираженості може не супроводжуватися зниженням фертильності і не виключає можливості настання вагітності. Антитіла до рецептора ТТГ проникають через плаценту, у зв'язку з чим у дітей, народжених (1 %) від жінок з ДТЗ (іноді через роки після проведеного радикального лікування), може розвинути *транзиторий неонатальний тиреотоксикоз*.

У хворих на ДТЗ часто спостерігається лімфоїдна гіперплазія у вигляді збільшення селезінки, лімфатичних вузлів і гіперплазії тимуса. У периферичній крові відзначається відносний і абсолютний лімфоцитоз. Перніціозна анемія спостерігається у 2–3 % хворих на ДТЗ. ШОЕ зазвичай перебуває у межах норми.

У зв'язку з порушенням обмінних процесів страждає функція залоз внутрішньої секреції: можуть відзначатися порушення вуглеводного обміну, аж до тиреогенного цукрового діабету. Зазвичай секреція інсуліну збережена. Розвивається відносна надниркова недостатність, оскільки під впливом надлишку тиреоїдних гормонів відбувається посилення інактивація гідрокортизону і перетворення його в печінці на кортизон і тетрагідрокортизон.

При поєднанні ДТЗ із первинним гіпокортицизмом виникають гіперпігментація шкірних покривів, адинамія, зниження судинного тону. В аналізах крові спостерігається лімфоцитоз, зниження рівня кортизолу.

У більшості випадків при ДТЗ відбувається збільшення розмірів ЩЗ, яке зазвичай має дифузний характер. Нерідко залоза значно збільшується в розмірах, над ЩЗ можна почути систолічний шум. Однак зоб не розглядається облігатним симптомом ДТЗ, оскільки він відсутній у 25–30 % пацієнтів.

Вагоме значення в діагностиці ДТЗ мають зміни з боку очей, які є «візиткою» ДТЗ, оскільки їх виявлення у хворого з тиреотоксикозом практично однозначно свідчить саме про ДТЗ, а не про інше захворювання. Дуже часто завдяки наявності вираженої офтальмопатії в поєднанні з симптомами тиреотоксикозу діагноз ДТЗ очевидний вже при огляді пацієнта.

ДТЗ може перебігати у клінічній (легкій, середній і тяжкій) формі, а також у вигляді субклінічного тиреотоксикозу. Критерії оцінки тяжкості тиреотоксикозу: частота серцевих скорочень, ступінь втрати маси тіла, наявність ускладнень (тиреотоксичне серце, міопатія, психоз, гепатоз, вторинна недостатність надниркових залоз, вторинний цукровий діабет).

Субклінічний тиреотоксикоз характеризується зниженим рівнем ТТГ при нормальному вмісті T_4 і T_3 і відсутності клінічних проявів. Спостерігається частіше у хворих похилого віку, при багатовузловому зобі, безсимптомному тиреоїдиті.

При легкій формі тиреотоксикозу основні симптоми хвороби виражені нерізно. Величина зоба може бути різною — від I до II ступеня, частота пульсу не перевищує 85–100 уд/хв. Артеріальний тиск (АТ) не змінений, недостатність кровообігу відсутня. На ЕКГ реєструються

високі зубці Р, R і Т, укорочення інтервалу Р-Q, синусоїдна тахікардія. При реографії легеневої артерії відзначаються нормальні показники фаз систоли правого шлуночка, показники ударного і хвилиного об'єму крові (за даними тетраполярої грудної реографії) — у межах нормальних величин; можливі невеликі відхилення показників, характерні для гіперкінетичного типу кровообігу. Ехокардіографія не відзначає істотної серцевої патології. У деяких випадках спостерігається нерізно збільшення амплітуди систолодіастолічних рухів міокарда лівого шлуночка. Стан периферичної гемодинаміки, за даними реовазографії (РВГ), не відрізняється від контрольної групи.

Зміни нервово-психічної сфери характеризуються явищами астенізації, вегетосудинною дисфункцією і вольовими порушеннями; ЕЕГ — у межах норми. Вегетативні розлади проявляються здебільшого порушенням регуляції серцево-судинної діяльності, підвищеною пітливістю, вираженим дермографізмом. Хворі погано переносять спеку, у них з'являється дрібний тремор пальців витягнутих рук, повік, язика.

Розлади з боку психічної сфери полягають у дратівливості, підвищеній збудливості, занепокоєнні, квапливості, лабільності настрою, безсонні. Втрата маси тіла не більше 10–15 % від початкової; відзначається помірне підвищення рівнів T_3 , T_4 у сироватці крові.

При легкому ступені тиреотоксикозу хворі зазвичай працездатні; в окремих випадках вони є лише тимчасово непрацездатними на період оперативного лікування, коли величина зоба досягає великих розмірів.

При тиреотоксикозі середньої тяжкості основні симптоми хвороби більш виражені. Величина зоба може бути різною — від I до II ступеня. Міокардіодистрофія помірно виражена. ЧСС перебуває в межах від 100 до 120 уд/хв; систолічний АТ підвищений, діастолічний — знижений.

Відзначається недостатність кровообігу I ступеня. На ЕКГ зубець Т стає двохфазним і негативним, сегмент S-T опускається нижче ізоелектричної лінії. На ПКГ відзначаються помірні відхилення з боку основних фаз та їхніх комплексних показників — за типом синдрому гіподинамії.

Ехографія вказує на помірне потовщення стінок і збільшення розмірів порожнин серця з переважною гіпертрофією лівого шлуночка. На РВГ відзначаються ознаки помірного зниження судинного тону.

Зміни з боку нервової системи полягають у загальній і м'язовій слабкості, атрофії м'язів, здебільшого в ділянці плечового і тазового поясів, зміні тону м'язів у руках і ногах за типом гіпотонії, помірного пригніченні сухожильних і періостальних рефлексів.

З боку психічної сфери спостерігаються в основному астеноневротичний та астенодепресивний синдроми, що характеризуються помірно вираженою астенізацією психіки, стійко зниженим настроєм із постійною вразливістю, слізливістю, тривожністю і депресивними реакціями.

ЕЕГ свідчить про зміни біопотенціалів у вигляді дифузної частої активності на тлі редукованого альфа-ритму.

Втрата маси тіла становить 15–30 % від початкової. Рівні T_3 , T_4 у сироватці крові підвищені.

Тяжку форму тиреотоксикозу визначають виражені зміни серцево-судинної (розвиток тиреотоксичного серця) та інших систем (нервової, м'язової, шлунково-кишкової). Величина зоба може бути різною — від I до II ступенів. Частота пульсу — понад 120 уд./хв. Спостерігаються різні порушення ритму серця з недостатністю кровообігу II і III ступеня.

На ЕКГ реєструється мерехтіння передсердь, виражені зміни міокарда. Дані ПКГ і РГЛ вказують на виражені порушення функціонального стану міокарда. Тетраполярна грудна реографія свідчить про гіпокінетичний тип кровообігу; ехокардіографія — про виражене збільшення розмірів порожнин камер серця, зниження показників скоротливості міокарда; РВГ — про зниження тону судин на голітках і стопах і про підвищення його на передпліччях і кистях.

З боку психічної сфери відзначаються зазвичай астеноневротичний і астенодепресивний синдроми, що проявляються вираженою астенизацією психіки, стійкими емоційно-вольовими порушеннями, мінливістю настрою, тужливістю, нервозністю, іпохондричною фіксацією на своїх скаргах і тяжкості соматичного стану, страхом і тривогою за своє здоров'я, песимізмом стосовно лікування та прогнозу захворювання, а також уповільненим темпом виробничої діяльності.

ЕЕГ показує дезорганізацію ритму, зниження амплітудного рівня біопотенціалів з явищами іритації. Втрата маси тіла становить понад 30 % від початкової. Відзначається суттєве підвищення рівнів T_3 і T_4 у сироватці крові.

На тлі лікування ДТЗ виділяють такі стани: декомпенсація (відзначається характерна класична симптоматика і гормональні зміни); компенсація (клінічна симптоматика відсутня, показники гормонального дослідження крові у межах норми); рецидив (відновлення клінічних симптомів і гормональних порушень після припинення лікування за відсутності імунологічної ремісії).

Особливості клінічних проявів ДТЗ у похилому віці

Віковий фактор — один із найбільш значущих у шкалі ризику розвитку аутоімунних захворювань ЩЗ. Так, серед жінок віком понад 60 років їх поширеність досягає 6–11 % (у молодих — 0,1–1,2 %). Хоча на ДТЗ частіше хворіють у 20–40 років, однак 15 % від загального числа цих хворих припадає на пацієнтів віком понад 65 років. Епідеміологічне обстеження, проведене в США, встановило частоту тиреотоксикозу у 2,3 % чоловіків і 5,9 % жінок віком понад 60 років.

Діагностика та лікування тиреоїдних порушень у людей похилого віку становлять труднощі у зв'язку з атиповими клінічними проявами, для яких притаманне «згладжування» класичних симптомів хвороби, а також з наявністю у цих хворих інших супутніх захворювань. Тиреотоксикоз перебігає або взагалі безсимптомно, або проявляючись 1–2 симптомами.

Найчастіше трапляються зниження маси тіла (у 44 %), пришвиджене серцебиття (у 36 %) і слабкість (у 32 %). Звертає на себе увагу, що саме в цій віковій групі у 20 % хворих захворювання маніфестує вперше встановленим пароксизмом миготливої аритмії.

Таким чином, у людей похилого віку на перший план виступають порушення функції серцево-судинної системи за відсутності інших зовнішніх проявів тиреотоксикозу. Мерехтіння передсердь спостерігається у 40–60 % хворих. Частотою ознакою є недостатність кровообігу з розвитком анасарки й асцити. При цьому збільшення ЩЗ зазвичай невелике при значно вираженому треморі витягнутих пальців рук. Якщо зоб виявляють переважно у молодих хворих, то у людей похилого віку — 60 % і лише у 14 % — старечого. Очні симптоми слабо виражені, а в осіб старечого віку трапляються вкрай рідко. Вміст холестерину в сироватці крові дещо підвищений або перебуває в межах норми. Звертає на себе увагу слабкий терапевтичний ефект від застосування препаратів наперстянки. Неефективність антиаритмічної терапії повинна націлювати лікарів на виключення тиреотоксикозу як причини розладів серцевого ритму. Якщо припущення підтверджується, досягнути позитивного результату можна лише на тлі компенсації тиреотоксикозу, поєднуючи антиаритмічні засоби з тиреостатиками. Нетипові прояви ДТЗ у людей похилого віку нерідко призводять до помилкової діагностики первинної серцевої патології. Для уточнення діагнозу необхідне дослідження вмісту тиреоїдних гормонів і ТТГ у крові.

Лікування тиреотоксикозу у людей похилого віку найчастіше консервативне, з використанням тиреостатиків і симптоматичних засобів.

Апатетична форма тиреотоксикозу. Цю форму тиреотоксикозу вперше описав Lahey у 1931 році. Апатетичний тиреотоксикоз трапляється нечасто (у світовій літературі було відзначено близько 30 випадків захворювання) і здебільшого у жінок похилого віку.

Основною особливістю хвороби є відсутність характерних для тиреотоксикозу емоційної лабільності, дратівливості, пітливості і гіперкінетичного синдрому. Такі хворі виглядають старше своїх років, апатичні, сонливі. Характерні значне схуднення, астеничний синдром. Дуже часто спостерігається пароксизмальна або постійна форма мерехтіння передсердь, збільшення розмірів серця, клінічні прояви тиреотоксичної проксимальної міопатії й одно- чи двобічний птоз. ЩЗ незначно збільшена, дифузна чи може містити вузлові утворення. Очні симптоми не виражені. Хворим зазвичай встановлюють діагноз первинних органічних захворювань серця і навіть гіпотиреозу.

Захват радіоактивного йоду ЩЗ підвищений, але може бути і нормальним. При скануванні можуть виявлятися «гарячі» вузли. Клінічні прояви проксимальної міопатії підтверджуються даними голкової електроміографії у вигляді зниження потенціалу дії рухових м'язів, потенціалів фібриляцій, що більш виражені в проксимальних м'язах. Швидкість прове-

дення збудження по периферичних нервах при цьому нормальна.

У хворих можуть спостерігатися всі зазначені ознаки клінічного синдрому чи різні їхні комбінації, але обов'язковими є відсутність типових ознак тиреотоксикозу, наявність ознак проксимальної міопатії, серцевої недостатності й одно- чи двобічного птозу. Підтвердженням діагнозу є збільшення вмісту тиреоїдних гормонів у крові й усунення ознак хвороби на тлі лікування тиреостатичними препаратами.

Діагноз і диференціальна діагностика

До діагностичних критеріїв ДТЗ належать: лабораторно підтверджений тиреотоксикоз (ТТГ↓, T_4 і/або T_3 ↑), ЕО (60–80 % випадків), дифузне збільшення ЩЗ (60–70 %), підвищений рівень антитіл до рецептора ТТГ, дифузне посилення захоплення ^{99m}Tc за даними сцинтиграфії ЩЗ.

На першому етапі діагностики ДТЗ необхідно підтвердити, що наявна у хворого клінічна симптоматика (тахікардія, схуднення, тремор) зумовлена синдромом тиреотоксикозу. З цією метою проводять гормональне дослідження, яке виявляє зниження або навіть повне пригнічення рівня ТТГ та підвищення рівнів T_4 і/або T_3 . Подальша діагностика скерована на диференціювання ДТЗ від інших захворювань, що перебігають із тиреотоксикозом. За наявності вираженої ЕО діагноз ДТЗ практично очевидний. В окремих випадках за відсутності явної ЕО доцільний її активний пошук за допомогою інструментальних методів (УЗД і МРТ орбіт).

УЗД при ДТЗ зазвичай встановлює дифузне збільшення ЩЗ і характерну для всіх її автоімунних захворювань гіпоехогенність. Визначення об'єму ЩЗ необхідне для вибору методу лікування, оскільки прогноз консервативної тиреостатичної терапії при зобі великого розміру досить поганий.

При ДТЗ не менше ніж у 70–80 % хворих визначаються циркулюючі антитіла до ТПО і ТГ. Однак вони неспецифічні для цього захворювання і трапляються при будь-якій іншій автоімунній патології ЩЗ (АІТ, післяпологовий тиреоїдит). В окремих випадках підвищення рівня антитіл до ТПО можна розцінювати як непрямую діагностичну ознаку ДТЗ, коли йдеться про диференціальну діагностику від неавтоімунних захворювань із тиреотоксикозом (функціональна автономія ЩЗ). Досить специфічним тестом для діагностики і диференціальної діагностики ДТЗ є визначення рівня антитіл до рецептора ТТГ, яким при цьому захворюванні надається основне патогенетичне значення.

Проведення сцинтиграфії ЩЗ у типових випадках (тиреотоксикоз, ЕО, дифузний зоб, молодий вік хворого) не обов'язкове. У менш очевидних ситуаціях цей метод дозволяє диференціювати ДТЗ від захворювань, що перебігають із деструктивним тиреотоксикозом, і від функціональної автономії ЩЗ (багатовузловий токсичний зоб із «гарячими» вузлами).

Диференціальна діагностика ДТЗ і захворювань із подібною симптоматикою, які перебігають із нормальною функцією ЩЗ (мерехтіння передсердь на тлі

атеросклеротичного кардіосклерозу), досить проста, враховуючи доступність гормональних досліджень для оцінки тиреоїдної функції. Основні труднощі виникають у диференціальній діагностиці ДТЗ та інших захворювань, що перебігають із тиреотоксикозом. У цьому плані, як уже зазначалося, велику допомогу в діагностиці ДТЗ надає наявність ЕО, що не трапляється при інших захворюваннях.

При підгострому тиреоїдиті, а також при інших захворюваннях, що супроводжуються деструктивним тиреотоксикозом (післяпологовий, «мовчазний» і цитокініндукований тиреоїдити, аміодароніндукований тиреотоксикоз 2-го типу), при сцинтиграфії ЩЗ визначається зниження або повна відсутність захвату радіофармпрепарату. Крім того, підгострий тиреоїдит характеризує яскрава клінічна картина (больовий синдром) і підвищення ШОЕ. Функціональна автономія ЩЗ, що найчастіше представлена багатовузловим токсичним зобом, маніфестує в похилому віці; при сцинтиграфії ЩЗ виявляють «гарячі» вузли, відсутні ознаки автоімунної патології.

Певні труднощі можуть виникати при діагностиці ДТЗ у вагітних жінок. У нормі під час вагітності, що супроводжується гіперстимуляцією ЩЗ здебільшого за рахунок хоріонічного гонадотропіну, у багатьох жінок (до 30 %) відбувається зниження рівня ТТГ нижче норми, а в деяких (2 %) поряд із цим спостерігається деяке підвищення рівня vT_4 . Диференціювати таку ситуацію (транзиторий гестаційний гіпертиреоз) від ДТЗ дозволяє відсутність ЕО і більшості симптомів тиреотоксикозу, а також поступова нормалізація змінних показників за даними динамічного спостереження. Слід підкреслити, що під час вагітності у багатьох жінок рівень zT_4 перевищує норму внаслідок підвищення через вплив надлишку естрогенів рівня ТЗГ. У зв'язку з цим для оцінки функції ЩЗ під час вагітності слід користуватися рівнем vT_4 і ТТГ.

Дисоціація між клінічними проявами тиреотоксикозу і лабораторними показниками притаманна T_3 -тиреотоксикозу, коли наявна картина ДТЗ поєднується з нормальним чи незначно підвищеним рівнем T_4 у крові при незмінених показниках ТТГ. Підтвердити діагноз цієї форми тиреотоксикозу можна тільки при дослідженні рівня загального або vT_3 у сироватці крові, що виявляється різко підвищеним.

Значні труднощі виникають при диференціальній діагностиці токсичного зоба і гіпертиреїдної форми АІТ (хашитоксикоз).

Тиреотоксикоз на тлі АІТ має деякі особливості: хвилеподібний перебіг захворювання зі змінами станів тиреотоксикозу та еутиреозу; швидкий ефект тиреостатиків із розвитком медикаментозного гіпотиреозу; високий захват радіоактивного йоду, що не відповідає ступеню тяжкості тиреотоксикозу; підвищення рівня антитіл до ТПО.

Своєчасний діагноз хашитоксикозу (гіпертиреїдної форми АІТ) особливо важливий, тому що хворим не показано оперативне лікування через швидкий розвиток гіпотиреозу в післяопераційному періоді. Най-

кращі результати дає консервативний метод лікування в поєднанні з глюкокортикоїдами.

Дуже рідко трапляється «центральна» форма тиреотоксикозу, коли патогенез хвороби зумовлений пухлиною гіпофіза чи гіпоталамуса, що продукує, відповідно, ТТГ чи тиреоліберин. Основним діагностичним тестом на тлі проявів тиреотоксикозу є підвищення в крові рівнів не тільки T_3 і T_4 , але і ТТГ.

Тиреотоксичний криз. Тиреотоксична криза є ускладненням ДТЗ і характеризується різким погіршенням перебігу тиреотоксикозу, що загрожує життю хворого. Трапляється відносно нечасто (у 0,02–0,05 % хворих із гіпертиреозом). Причини кризи різні: неадекватне лікування ДТЗ, особливо на тлі інфекційних захворювань, хірургічне лікування (резекція ЩЗ на тлі некомпенсованого ДТЗ) або лікування ДТЗ радіоактивним йодом при недостатній підготовці хворих до вищевказаних методів лікування, а також стресові ситуації та загострення супутніх інфекційних захворювань. Частіше тиреотоксичний криз розвивається у жінок із ДТЗ упродовж літа, оскільки спека може спровокувати криз.

Патогенез тиреотоксичного кризи зумовлений збільшенням у крові vT_3 і підвищенням чутливості бета-адренорецепторів серця й нервової тканини до катехоламінів, що призводить до глибоких порушень обмінних процесів і гострої недостатності кори надниркових залоз. Клінічно криз може розпочинатися гостро чи з поступовим погіршенням проявів тиреотоксикозу. На тлі притаманних для ДТЗ ознак виникають гіперемія обличчя, підвищується температура тіла, наростає загальна слабкість, тахікардія (до 150 уд/хв і більше). Часто спостерігається аритмія у вигляді шлуночкової екстрасистолії, мерехтіння чи тріпотіння передсердь. Пульсовий тиск при цьому збільшується за рахунок зниження діастолічного артеріального тиску, дихання частішає, може виникати загальне нервове збудження аж до психозу. Характерні м'язова слабкість, нудота, блювота, іноді понос. Подальший розвиток кризи призводить до бульбарних розладів, парезів, втрати свідомості і коми. При неадекватному лікуванні летальність досягає 75 %.

Лікування тиреотоксичного кризи полягає у пригніченні секреції тиреоїдних гормонів; застосуванні антиадренергічних препаратів; введенні глюкокортикоїдів; усуненні дегідратації, гіпертермії, причини кризи.

Розпочинають невідкладне лікування з великих доз тиреостатичних препаратів. Початкова доза тіамазолу становить 60–80 мг і надалі по 30 мг через 6–8 годин або пропілтіоурацилу — по 300–400 мг 3–4 рази на день (перевага препарату в гальмуванні периферичного перетворення T_4 в T_3). Препарати вводять перорально або через назогастральний зонд. Через 1–2 години після введення тиреостатичних препаратів із метою виключення використання йодидів для синтезу тиреоїдних гормонів, блокування їх виходу із ЩЗ у кров перорально призначають розчин Люголя по 30–40 крапель через кожні 3 години або 10 % розчин натрію йодиду внутрішньовенно по 1 мл через кожні

3 год. З метою усунення тахікардії чи тахіаритмії вводять 1–2 мг/год пропранололу внутрішньовенно (упродовж 2 хв) або 20–80 мг через кожні 4 год перорально під контролем ЕКГ. Протипоказанням до введення пропранололу є бронхіальна астма, цукровий діабет 1-го типу і серцева декомпенсація. З огляду на можливість розвитку гострої недостатності кори надниркових залоз внутрішньовенно краплинно призначають гідрокортизону сукцинат у дозі 100–300 мг/день або преднізолон у відповідних дозах у фізіологічному розчині з глюкозою. Глюкокортикоїди додатково справляють пригнічуючий вплив на тканинне перетворення T_4 у вільний T_3 . Для відновлення об'єму циркулюючої рідини використовують 5% розчин глюкози, фізіологічний розчин, сольові або білкові препарати. Якщо криз спровокований гострим інфекційним захворюванням, необхідне проведення відповідної антибактеріальної терапії. Не слід застосовувати саліцилати з метою зниження температури, оскільки вони конкурують із тиреоїдними гормонами за зв'язок із тироксинзв'язуючими білками крові і підвищують рівень вільних T_3 і T_4 . Знижувати підвищену температуру тіла можна з допомогою амідопіріну або ацетамінофену. У дуже тяжких випадках тиреотоксичного кризи за відсутності ефекту від призначеної терапії виникає необхідність прямого вилучення гормонів ЩЗ із циркуляції. З цією метою використовують плазмаферез із подальшою тиреостатичною терапією.

Лікування

Існують три підходи до лікування ДТЗ: консервативний, оперативний та радіологічний (при цьому жодний із них не належить до етіотропних). Мета лікування — досягнення стійкого еутиреозу або гіпотиреозу. Вибір методу лікування залежить від причини та тяжкості захворювання, розміру і розміщення зоба, ЕО, наявності ускладнень і супутньої патології, практики, що склалася в різних країнах, а також геофізичних особливостей місцевості (вміст йоду в їжі та воді), віку хворого і побажань хворого. У США основним методом лікування хворих віком після 25 років залишається застосування радіоактивного йоду з подальшою замісною терапією тиреоїдними гормонами; рідше здійснюється тиреостатична терапія і ще рідше — операція. У Європі при вперше виявленому неускладненому ДТЗ зазвичай призначають тиреостатики. Операцію здійснюють лише при тяжкій формі захворювання чи його рецидиві. Радіоактивний йод використовують ще рідше. В Україні дотримуються європейського підходу до лікування ДТЗ, альтернативною тиреостатикам зазвичай вважають операцію, радіоактивний йод використовується ще рідше, ніж у Європі. Крім того, операцію нерідко проводять через неможливість кваліфікованого спостереження за пацієнтом у процесі консервативного лікування або відмову самого хворого від тривалого лікування.

Метою першого етапу лікування завжди залишається досягнення еутиреозу — нормалізації функціонального стану ЩЗ за допомогою тиреостатиків. До

Таблиця 2. Клінічна фармакологія препаратів тіосечовини

Показники	Тіамазол	Пропілтіоурацил
Шлях введення	Всередину	Всередину
Абсорбція	Повна	Повна
Зв'язування з білками крові	Незначне	75 %
Час напіввиведення з крові	4–6 год	1–2 год
Тривалість дії	Понад 24 год	12–24 год
Трансплацентарний бар'єр	Низький	Дуже низький
Концентрація в грудному молоці	Низька	Дуже низька

досягнення еутиреозу на тлі медикаментозної терапії слід обмежити надходження в організм йоду з контрастними речовинами (при КТ, пієлографії тощо) і лікарськими засобами, виключити кофеїн, оскільки він посилює симптоми тиреотоксикозу, припинити паління (сприяє розвитку і прогресуванню ЕО при ДТЗ), виключити емоційні, психічні і фізичні навантаження. Надалі (через 6–8 тижнів) медикаментозну терапію можна використовувати як самостійний метод лікування, скерований на тривале підтримання еутиреοїдного стану й досягнення імунологічної ремісії. Консервативна терапія використовується також для підготовки до хірургічного лікування чи терапії радіоактивним йодом.

Тиреотоксична терапія, тобто базове тривале призначення препаратів, що блокують функцію ЩЗ (тиреостатиків), необхідна лише у тих випадках, коли захворювання розвинулося внаслідок ДТЗ, багатовузлового токсичного зоба, токсичної аденоми або йодіндукованого тиреотоксикозу. Всі інші рідкісні захворювання, що призводять до тиреотоксикозу, зазвичай призначення тривалої терапії тиреостатиками не потребують.

Засобами патогенетичної терапії тиреотоксикозу, що пригнічують внутрішньотиреοїдний гормоногенез і блокують синтез тиреοїдстимулюючих антитіл, є похідні тіосечовини — тіамазол (мерказоліл, тирозол, метизол) і пропілтіоурацил (пропіцил). У США традиційно віддають перевагу пропілтіоурацилу, в Європі — тіамазолу. Клінічний ефект препаратів подібний, однак неоліком пропілтіоурацилу є необхідність частішого вживання (через кожні 6 годин), у той час як меркаптоїмідазол можна вживати 1–2 рази на добу, і, що найважливіше, стійкої ремісії на тлі лікування пропілтіоурацилом вдається досягти приблизно у 10 разів рідше, ніж при терапії меркаптоїмідазолом (табл. 2).

Найбільші відмінності між тіамазолом і пропілтіоурацилом стосуються трансплацентарного кліренсу препаратів та їхнього вмісту в грудному молоці. Тому пропілтіоурацил рекомендувався при тиреотоксикозі у вагітних жінок і впродовж періоду лактації. Крім того, при вживанні тіамазолу, а не пропілтіоурацилу, під час вагітності описано декілька випадків внутрішньоутробної аплазії шкіри.

Механізм дії обох препаратів полягає в тому, що вони активно накопичуються в ЩЗ і блокують син-

тез тиреοїдних гормонів завдяки інгібуванню ТПО, яка здійснює приєднання йоду до залишків тирозину в ТГ. Існують досить суперечливі дані про те, що тіамазол паралельно справляє певний імуномодулюючий вплив, який в окремих випадках сприяє ремісії захворювання.

Історія застосування похідних тіосечовини з метою лікування ДТЗ нараховує понад 50 років, однак схеми лікування й дози препаратів принципово змінилися. З кінця 70-х років у країнах Західної Європи, а з середини 90-х років і в Україні використовують комбінацію меркаптоїмідазолу з L-тироксिनном («блокуй і заміщуй»).

Початкова доза тіамазолу становить від 30 до 40 мг/добу (у 2–3 прийоми), пропілтіоурацилу — від 300 мг/добу у 3–4 прийоми. Початкова доза залежить від ступеня тяжкості тиреотоксикозу. У зазначеній дозі препарат застосовують до досягнення еутиреοїдного ефекту. Строки компенсації тиреотоксикозу залежать від початкового рівня тиреοїдних гормонів у крові. У більшості випадків для цього необхідно від 3 до 5–8 тижнів. Критерії компенсації: нормалізація клінічного стану хворого, відновлення маси тіла, зникнення тахікардії та інших симптомів захворювання, рівень тиреοїдних гормонів у крові повертається до нормальних значень. Разом із тим концентрація ТТГ може залишатися зниженою (пригніченою) впродовж декількох тижнів і місяців на тлі нормального вмісту тироксину в крові. До досягнення еутиреозу доцільно призначати бета-адреноблокатори (пропранолол — до 120 мг/добу в 3–4 прийоми або атенолол — до 100 мг/добу одноразово) для зняття тахікардії та інших адренергічних симптомів.

На другому етапі після досягнення клінічного еутиреозу дозу препаратів поступово (впродовж 3–4 тижнів) знижують по 1 табл. на тиждень (деякі автори рекомендують знижувати початкову дозу одразу на третину) до підтримуючої — 10 мг/добу (2 табл.) тіамазолу і 100 мг/добу (2 табл.) пропілтіоурацилу. Підтримуючу терапію продовжують до 12–18 місяців без перерви.

При здійсненні підтримуючої терапії в більш короткий термін різко зростає ймовірність рецидиву захворювання. Для зручності хворого всю дозу можна приймати один раз на день. Через кожні 3–4 місяці слід контролювати клінічний стан хворого, вимірюючи масу тіла, артеріальний тиск, частоту серцевих

скорочень, здійснювати лабораторні дослідження (у тому числі з визначенням T_4). Подібна тактика лікування тиреостатиками застосовується більшістю ендокринологів європейських країн. Але якщо з питань тривалості прийому препаратів думки здебільшого збігаються, то кратність прийому тиреостатиків упродовж дня, добова доза, необхідність поєднання тиреостатиків із препаратами тиреоїдних гормонів, до цього часу дискутується на сторінках наукових журналів. *Встановлено, що ефективність добової дози тіамазолу практично однакова як при одноразовому прийомі, так і при поділі її на 4 прийоми через кожні 6 годин.* Тому можна рекомендувати при необхідності тривалого багатомісячного лікування одноразовий прийом препарату, що значно полегшує життя пацієнта. Слід також додати, що пацієнти, які мешкають у йододефіцитних регіонах (до яких належить більша частина території України), більш чутливі до тиреостатичних препаратів порівняно з тими, хто проживає в країнах, де проблема нестачі йоду успішно вирішена за допомогою йодної профілактики.

Один із напрямків лікування ДТЗ — комбіноване призначення тиреостатиків і препаратів тиреоїдних гормонів на тлі підтримуючої терапії. Цей метод спеціалісти називають «блокуй і заміщуй». При тривалому прийомі тиреостатичних препаратів внаслідок зниження рівня тиреоїдних гормонів у крові посилюється секреція ТТГ, що призводить до стимуляції функції ЩЗ та збільшення її розмірів.

При досягненні еутиреоїдного стану з метою запобігання розвитку медикаментозного гіпотиреозу і струмогенного ефекту тіамазолу до терапії (тіамазол по 5–15 мг/добу) додають L-тироксин у дозі від 50 до 100 мкг. У процесі лікування тиреостатиками можливе підвищення рівня ТТГ (розвиток медикаментозного гіпотиреозу), що не суперечить діагнозу ДТЗ. При цьому слід коригувати дози тіамазолу і L-тироксину так, щоб рівень ТТГ перебував у межах нормальних значень.

Більшість пацієнтів добре переносять тиреостатичні препарати. В 1–5 % випадків розвиваються алергічні реакції у вигляді шкірного висипання, сверблячки, болю в суглобах, нудоти. У багатьох випадках вони зникають самостійно. При необхідності знижують дозу препарату, призначають антигістамінні засоби, замінюють тіамазол на пропілтіоурацил і навпаки. Окремо слід розглянути питання про вплив тіамазолу на кістковий мозок. При ДТЗ і без лікування відзначається лейкопенія. Побічним ефектом тиреостатиків є пригнічення кісткомозкової функції (в 0,2–0,5 % випадків), що може призвести до агранулоцитозу. У зв'язку з цим тиреостатики вперше можна призначити при числі лейкоцитів понад $4 \cdot 10^9/\text{л}$. Якщо число лейкоцитів становить $2,5\text{--}4 \cdot 10^9/\text{л}$, меркаптоїмідазол застосовують у комбінації з глюкокортикоїдами, а при зниженні числа лейкоцитів менше від $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$ слід відмінити вживання препарату. Саме лейкопенічні реакції змушують знизити початкову дозу тіамазолу до 15–20 мг/добу, а пропілтіоурацилу — до 150–200 мг/до-

бу. При такій терапії еутиреоз розвивається на 1–2 тижні пізніше, однак ризик побічних ефектів помітно знижується. За будь-яких умов при лікуванні тиреостатиками (особливо на тлі прийому високих доз на початкових етапах терапії) слід контролювати рівень лейкоцитів крові 1 раз на 7–10 днів і щомісячно — при переході на підтримуючу дозу. Крім того, на тлі лікування не рекомендується прийом таких препаратів, як анальгін, амідопірин, бутадіон, сульфаніламід, оскільки вони можуть спровокувати лейкопенічну реакцію. Необхідне термінове визначення числа лейкоцитів у випадку виникнення лихоманки, болю в горлі, поносу, оскільки ці симптоми можуть бути ознаками агранулоцитозу. У той же час немає переконливих даних про чіткий зв'язок між дозою тіамазолу і частотою розвитку ускладнень. Вважають, що тіамазол може призвести до розвитку агранулоцитозу лише у випадку застосування доз, що перевищують 40 мг/добу. Клінічні ознаки агранулоцитозу, що розвивається, полягають у підвищенні температури тіла, загальному нездужанні, болю в горлі. Пацієнтів слід ознайомити з ризиком можливих ускладнень до початку терапії тиреостатиками, щоб при появі типової симптоматики могли негайно повідомити про це лікуючого лікаря. При підтвердженні лейкопенії слід відмінити тиреостатики. Якщо ж кількість лейкоцитів у крові не відновлюється, необхідно призначити стимулятори лейкопоезу. Зазвичай за умов своєчасного виявлення ускладнення і припинення вживання препарату відбувається поліпшення стану хворого і через декілька днів кількість лейкоцитів у крові підвищується. Тим, у кого було виявлено лейкопенію, продовжувати тривалу консервативну терапію недоцільно. Це ускладнення є показанням до хірургічного лікування або використання радіоактивного йоду.

Якщо виникає алергія на один з препаратів тіосечовини (наприклад, мерказоліл), іноді ефективним стає переведення на інший препарат, навіть із тією ж хімічною структурою (наприклад, тирозол). Однак і такий захід не завжди дозволяє уникнути ускладнень, імовірність перехресної чутливості залишається високою. Це ще одне показання до застосування радикальних способів лікування тиреотоксикозу.

Ефект тіамазолу підвищують карбонат літію, β -адреноблокатори, аміодарон. Не рекомендується поєднувати тіамазол з похідними піразолону, сульфаніламідними препаратами, оскільки зростає ризик лейкопенії.

Показання до використання літію карбонату обмежуються передопераційною підготовкою (досягнення еутиреоїдного стану), а також при тиреотоксикозі легкого і середнього ступенів тяжкості при неможливості застосування похідних сульфонілсечовини і препаратів йоду внаслідок виражених ускладнень і протипоказань (алергія, лейкопенія, агранулоцитоз та ін.). Механізм дії карбонату літію ґрунтується на блокаді гідролізу ТГ, унаслідок чого порушується секреція тиреоїдних гормонів у кров. Літій також стабілізує мембрану тиреоцитів, послаблюючи дію ТТГ і тиреостимулюючих антитіл на ЩЗ. За швидкістю зниження рівня

тиреоїдних гормонів у крові і нормалізацією клінічних проявів тиреотоксикозу карбонат літію можна порівняти з препаратами йоду. Дорослим призначають по 300–600 мг тричі на день.

Крім тиреостатиків, при ДТЗ з метою гальмування впливу тиреоїдних гормонів на периферичні органи і тканини використовують також препарати, які справляють симптоматичну дію: β -адреноблокатори, антагоністи кальцію, глюкокортикоїди. Глюкокортикоїди при вторинній недостатності надниркових залоз застосовують у замісній дозі, за наявності ЕО — в імуносупресивній.

На відміну від тиреостатиків блокатори β -адренорецепторів використовують не для блокади функції ЩЗ, а як симптоматичні засоби для послаблення таких проявів тиреотоксикозу, опосередкованих катехоламінами, як тахікардія, тремор, дратівливість і плаксивість, пітливість, проксимальна міопатія. Препарати цієї групи сприяють більш швидкому зникненню цих симптомів, однак висока концентрація тиреоїдних гормонів у крові зберігається. Якщо ефект похідних тіосечовини проявляється лише через декілька тижнів після початку лікування, то такий неспецифічний блокатор β -блокаторів, як пропранолол, має швидку дію. Його здатність у короткий термін пом'якшувати симптоми тиреотоксикозу часто досить корисна, а іноді й життєво важлива. З цією метою використовують не лише неселективні антагоністи β -адренорецепторів — такі як пропранолол упродовж 2–4 тижнів до досягнення тиреостатичного ефекту тіамазолу з поступовою відміною, але і деякі селективні блокатори β -адренорецепторів, як метопролол, атенолол.

При недостатності кровообігу використовують серцеві глікозиди, діуретики. Останні показані також при ЕО. Слід пам'ятати, що β -адреноблокатори та інші симпатолітики — не засоби патогенетичного лікування тиреотоксикозу. Їх використовують лише як додаткову терапію.

β -адреноблокатори широко використовують для лікування так званого тиреотоксичного серця. Вони знижують силу і частоту серцевих скорочень, блокують хронотропний та інотропний ефект катехоламінів. За рахунок сповільнення синусового ритму, зменшення та зникнення екстрасистолії, зниження АТ та ударного об'єму блокатори β -адренорецепторів значно зменшують гіперфункцію серця.

Впродовж минулого століття в лікуванні тиреотоксикозу застосовували препарати йоду. На сьогодні встановлено, що йодиди у дозі понад 0,1 мг/кг за принципом ультракороткого зворотного зв'язку пригнічують внутрішньотиреоїдний транспорт йоду і біосинтез тиронінів, а також знижують швидкість вивільнення тиреоїдних гормонів із ЩЗ у кров. Це супроводжується швидким зниженням рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові і вираженим терапевтичним ефектом. Однак після досягнення еутиреоїдного стану, який триває впродовж 10–14 днів, ЩЗ не реагує на подальший прийом йодидів. У зв'язку

з цим препарати йоду не можуть застосовуватися як самостійний метод лікування впродовж тривалого часу (понад 2 тижні).

Йодиди використовують для передопераційної підготовки (швидкого досягнення еутиреоїдного стану) хворих на ДТЗ, а також разом з антитиреоїдними препаратами для лікування тиреотоксичного кризу. Під час передопераційної підготовки доза розчину Люголя всередину становить 3–5 крапель, розчинених у невеликій кількості води, тричі на день. Розчин Люголя — це йод у водному розчині калію йодиду (йоду — 1 частина, калію йодиду — 2 частини, води — 17 частин).

Показання до призначення глюкокортикоїдів (преднізолону) у комплексному лікуванні: поєднання ДТЗ з ЕО, претибіальною мікседемою або наявність симптомів відносної недостатності надниркових залоз. Глюкокортикоїди також показані при тиреотоксичному кризі та аміодарон-індукованому деструктивному тиреоїдиті. У високих дозах ці препарати гальмують конверсію T_4 у T_3 . При аміодарон-індукованому тиреотоксикозі преднізолон призначають всередину в початковій дозі 40 мг на день на 1–2 тижні до нормалізації рівня vT_4 у сироватці крові. Потім дозу поступово знижують на 5 мг раз на 5 днів аж до повної його відміни.

При неускладненому тиреотоксикозі глюкокортикоїди не застосовують.

Головна проблема медикаментозного лікування ДТЗ — часті рецидиви тиреотоксикозу і труднощі їхнього прогнозування. Частота рецидивів упродовж перших 5 років після відміни консервативної терапії становить 50–60 %.

Ризик рецидиву тиреотоксикозу на тлі консервативної терапії вищий у пацієнтів молодого віку з великими розмірами зоба, з початково високим рівнем тиреоїдних гормонів і секрецією здебільшого T_3 , при асоціації з HLA-DR3 і DRW3, високим рівнем тиреостимулюючих антитіл до початку лікування і на тлі терапії тиреостатиками.

Після закінчення медикаментозного лікування пацієнти повинні перебувати під диспансерним спостереженням ще впродовж 2–3 років.

Хірургічне лікування ДТЗ здійснюють у таких випадках:

— Поєднання ДТЗ з вузлами.

— Великі розміри зоба (об'єм ЩЗ понад 45 мл), об'єктивні ознаки компресії навколишніх органів, незалежно від тяжкості тиреотоксикозу (при рентгеноконтрастному дослідженні відзначається відхилення стравоходу за рахунок тиску збільшеною ЩЗ). *Часто ендокринологу доводиться мати справу з пацієнтками, які скаржаться на відчуття стиснення в горлі, що зазвичай пов'язане з періодичними емоційними навантаженнями. При об'єктивному дослідженні істотних змін у ЩЗ не виявляють, подібна ситуація не потребує оперативного лікування.*

— ДТЗ з тиреотоксикозом тяжкого ступеня незалежно від розмірів ЩЗ. ДТЗ у чоловіків трапляється

набагато рідше, ніж у жінок, але перебігає тяжче і гірше піддається консервативному лікуванню.

- Загрудинно розташований зоб.
- Відсутність стійкого ефекту і рецидиви після консервативної терапії.
- Непереносимість тиреостатичних препаратів.
- Алергічні реакції на тиреостатики, агранулоцитоз.
- Хірургічне лікування проводять після медикаментозної підготовки тиреостатиками, метою якої є досягнення еутиреїдного стану для профілактики тиреотоксичного кризу після операції. Для скорочення часу підготовки до операції можливе додаткове призначення β -адреноблокаторів або препаратів йоду (розчин Люголя) за 10 днів до операції.

Вагітним, за наявності в анамнезі виражених побічних ефектів при тиреостатичній терапії, операцію можна проводити у другому триместрі вагітності.

Мета оперативного лікування: видалення більшої частини ЩЗ, що, з одного боку, забезпечує розвиток післяопераційного гіпотиреозу (який на сьогодні не розглядається як ускладнення оперативного лікування ДТЗ, а вважається її метою), а з іншого, що більш принципово, виключає будь-яку можливість рецидиву тиреотоксикозу. З цієї метою рекомендують здійснення субтотальної резекції ЩЗ, залишаючи рештки ЩЗ не більше 2–3 мл.

Можливі ускладнення: ушкодження зворотного нерва з парезом гортані і частковою афонією, післяопераційний гіпопаратиреоз із гіпокальціємічним синдромом, післяопераційна кровотеча внаслідок значного кровопостачання ЩЗ.

Терапія радіоактивним йодом у нашій країні застосовується нечасто. Показаннями для радіологічного лікування вважають вік понад 45 років, наявність тяжких супутніх соматичних захворювань, ДТЗ, що перебігає з тиреотоксичним психозом, відмова хворого від операції. Найвагомим показанням можна вважати рецидив тиреотоксикозу після оперативного лікування ДТЗ, на тлі медикаментозного лікування, вперше виявлений ДТЗ, коли неможливе здійснення тривалої консервативної терапії через алергію, виражені серцево-судинні порушення у пацієнтів з невеликими розмірами ЩЗ. Абсолютним протипоказанням слід вважати вагітність і лактацію.

Перед лікуванням ^{131}I також проводять медикаментозну підготовку з метою досягнення еутиреозу для запобігання розвитку тиреотоксичного кризу. Останнім часом спостерігається підвищення інтересу до лікування радіоактивним йодом з огляду на порівняну безпечність й ефективність цього методу.

При ДТЗ після тривалої тиреостатичної ремісії можливе досягнення імунологічної ремісії захворювання. Разом із тим хворі повністю не захищені від рецидиву тиреотоксикозу, який може виникнути як невдовзі після досягнення ремісії, так і через десятиліття.

Спеціальне лікування не потрібне при тиреотоксикозі, який є стадією підгострого тиреоїдиту, тиреотоксичної фази АІТ, післяпологового тиреоїдиту. При

йод-індукованому тиреотоксикозі основний метод лікування — припинення прийому йодидів.

Тиреотоксикоз у вагітних

ДТЗ і притаманна йому гіперпродукція тиреоїдних гормонів у вагітних впливає на розвиток плода і стан новонароджених, у яких може розвинути тиреотоксикоз і порушення фізичного розвитку, що зумовлено проникненням тиреостимулюючих імуноглобулінів через плаценту і стимуляцією біосинтезу тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою плода. Тиреоїдні гормони матері надходять до плода у незначних кількостях, оскільки вони дуже швидко метаболізуються у плаценті. Тому рекомендувати вагітність хворим на ДТЗ можна лише після досягнення ремісії захворювання, що досягається тиреостатичною терапією чи хірургічним втручанням. Контролем еутиреозу і стійкої ремісії вважають рівні вільних тиреоїдних гормонів у крові. Не діагностований до цього часу ДТЗ відзначається у 0,2–0,5 % вагітних. Діагноз при легкій формі ДТЗ становить значні труднощі, оскільки рівні T_4 і T_3 підвищені внаслідок збільшення зв'язаних з ТГ форм тиреоїдних гормонів. Тому функціональну активність ЩЗ під час вагітності можна оцінювати лише за рівнем вільних T_3 і T_4 .

Вагітність на тлі тяжкого тиреотоксикозу настає нечасто. Крім того, при неконтрольованому тиреотоксикозі є велика ймовірність її спонтанного переривання. Якщо ж вагітність стала можливою, лікування слід здійснювати так, щоб упродовж всього її перебігу у жінки підтримувався еутиреїдний стан при використанні найменших доз антитиреїдних середників.

Діагноз ДТЗ у вагітних слід встановлювати якнайшвидше. Перевагу віддають консервативній терапії, оперативне лікування здійснюється лише у випадку її неефективності. Якщо ДТЗ діагностований упродовж першого триместру вагітності, то рекомендується субтотальна резекція ЩЗ після підготовки тиреостатичними препаратами (досягнення еутиреозу) у другому триместрі. При виявленні ДТЗ у більш пізній термін (при бажанні матері зберегти вагітність) рекомендується лікування тиреостатичними препаратами впродовж усієї вагітності під контролем в T_3 і в T_4 у дозах, що забезпечують стійкий стан еутиреозу, оскільки тиреостатики, проникаючи через плаценту, можуть знижувати функцію ЩЗ плода. Як було зазначено вище, перевагу в лікуванні тиреотоксикозу під час вагітності віддають пропілтіоурацилу, що пов'язано з меншою його розчинністю в жирах, більшим ступенем зв'язування з білками, меншим проникненням через трансплацентарний бар'єр порівняно з тіамазолом. На початковому етапі дози тіамазолу зазвичай не перевищують 15–20 мг/добу з поступовим зниженням до підтримуючих доз на другому етапі лікування (2,5–5 мг/добу), а пропілтіоурацилу — відповідно 300–450 мг/добу і 50–150 мг/добу. Еутиреїдний стан досягається через 4–6 тижнів від початку лікування. Режим «блокуй і заміщуй» на тлі вагітності не використовується. Це зумовлено особливостями плацентарного бар'єра, який

є добре проникним для тиреостатиків і значно менше — для тиреоїдних гормонів, унаслідок чого існує ризик розвитку гіпотиреозу у плода. Не рекомендується також призначення β -адреноблокаторів, оскільки це може призвести до недорозвитку плаценти, внутрішньоутробної затримки дозрівання плода, постнатальної брадикардії і гіпоглікемії. Однак якщо ж препарати цієї групи необхідні, можливе їхнє коротке (до двох тижнів) призначення у дозі до 20–40 мг/добу.

Низькі дози препаратів тіосечовини (тіамазолу — до 15 мг/добу і пропілтіоурацилу — до 150 мг/добу) можна призначати під час лактації жінкам із тиреотоксикозом. Вони істотно не впливають на функцію ЩЗ немовлят. Надалі слід підтримувати стан компенсації тиреотоксикозу мінімальними кількостями цих препаратів (тіамазолу — 2,5 мг/добу, пропілтіоурацилу — 25–50 мг/добу). За рахунок імуносупресивного впливу вагітності, а також унаслідок збільшення впродовж цього періоду життя жінки продукції ТЗГ у печінці і крові зростає фракція тироксину, зв'язаного з цим білком. Тому у вагітних може розвинути ремісія ДТЗ.

ДТЗ у новонароджених трапляється порівняно рідко і проявляється у вигляді двох типів захворювання. Перший тип характеризується народженням дитини з малою вагою, м'язовою слабкістю, тахікардією, підвищеною температурою тіла, іноді з респіраторним дистрес-синдромом, збільшеною ЩЗ, періорбітальним набряком. Рівень вільних T_4 і T_3 підвищений, а ТТГ — знижений. Часто у сироватці крові дитини і матері відзначають тиреостимулюючі імуноглобуліни. Клінічні прояви тиреотоксикозу у дитини зникають через 6–12 тижнів після народження. Лікування полягає у призначенні 5–10 мг/кг/день пропілтіоурацилу чи 0,5–1,0 мг/кг/день мерказолілу перорально в поєднанні з пропранололом по 2 мг/кг/день. При тяжкій формі захворювання додають глюкокортикостероїди (преднізолон 2 мг/кг/день).

Другий тип неонатального ДТЗ розвивається у дітей, у сім'ях яких спостерігається більша частота ДТЗ серед родичів. Симптоми захворювання проявляються більш повільно і діагностуються клінічно у дитини віком 3–6 місяців. В основі хвороби лежить спадкова неповноцінність імунологічного контролю. Клінічно цей варіант ДТЗ перебігає тяжче та супроводжується ускладненнями у вигляді дисфункції кори головного мозку. Хворі діти потребують тривалого лікування упродовж від декількох місяців до декількох років. Критерієм ремісії ДТЗ вважають рівні вільних T_3 , T_4 , ТТГ і ТСІ у крові.

Субклінічний тиреотоксикоз

Застосування у клінічній практиці сучасних високочутливих методів визначення ТТГ у крові дозволило запровадити термін «субклінічний тиреотоксикоз або гіпертиреоз». Цей стан визначається при субнормальному (нижче від нижньої границі норми) або «пригніченому» рівні ТТГ у сироватці крові при нормальній концентрації в T_3 і в T_4 за наявності невиражених або найчастіше за відсутності клінічних ознак тиреоток-

сикозу. Тому постановка діагнозу субклінічного гіпертиреозу ґрунтується лише на лабораторних, а не на клінічних даних. Поширеність субклінічного тиреотоксикозу становить від 0,7 до 6 %. Виділяють *ендогенний* субклінічний тиреотоксикоз (автономна тиреотоксична аденома, функціональна автономія ЩЗ, багатовузловий токсичний зоб, ДТЗ — стан після хірургічної, медикаментозної або терапії радіоактивним йодом) та *екзогенний* субклінічний тиреотоксикоз (передозування замісної терапії або надто інтенсивна супресивна терапія препаратами тиреоїдних гормонів).

При обґрунтуванні наявності субклінічного тиреотоксикозу слід мати на увазі, що цей стан потребує відповідного лікування, практично такого ж, як і при ДТЗ. Насамперед слід виключити можливість пригнічення секреції ТТГ під впливом екзогенних та інших причин, принаймні двічі повторити лабораторне дослідження рівня ТТГ, виключити субклінічну недостатність гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Субклінічний тиреотоксикоз може перебігати з наявністю таких же симптомів, які трапляються при станах, зумовлених надмірним вмістом тиреоїдних гормонів в крові, але ці ознаки виражені меншою мірою, однак негативно впливають на якість життя. Субклінічний тиреотоксикоз проявляється скаргами на приступи серцебиття, погану переносимість підвищеної температури довкілля, погану концентрацію уваги, дратівливість, невмотивоване відчуття страху. Як показало Роттердамське дослідження (2000), наявність субклінічного гіпертиреозу є високим фактором ризику розвитку недоумства і хвороби Альцгеймера.

Нелікований субклінічний гіпертиреоз може бути причиною порушення ритму серця, розвитку остеопорозу, зміни психіки хворих. Гіпертиреоз — незалежний фактор ризику розвитку гіпертрофії лівого шлуночка. Слід пам'ятати, що в деяких випадках субклінічний гіпертиреоз є причиною серцевої недостатності, що перебігає з порушенням ритму і фібриляцією передсердь, причому такі випадки серцевої недостатності характеризуються резистентністю до препаратів наперстянки. На сьогодні для терапії фібриляції передсердь часто використовується кордарон (аміодарон), що само по собі може бути причиною як гіпертиреозу, так і гіпотиреозу.

Наявність субклінічного тиреотоксикозу супроводжується зниженням щільності кісткової тканини в жінок у постклімактеричному періоді і підвищенням в них ризику розвитку переломів, збільшенням вмісту маркерів в крові і сечі, що вказують на пришвидшені процеси ремоделювання кісткової тканини, залежні від ступеня інгібування секреції ТТГ. Зміни кісткової тканини, що виявляються при субклінічному тиреотоксикозі, мають оборотний характер при адекватному лікуванні.

Зважаючи на те, що субклінічний тиреотоксикоз часто розвивається як результат застосування препаратів левотироксину для зменшення розмірів вузлового зоба, для профілактики рецидиву зоба або рецидиву і можливого росту ЩЗ після операції з приводу

раку, необхідний ретельний контроль функції ЩЗ у період здійснення супресивної терапії. Індивідуальна доза левотироксину підбирається так, щоб уміст ТТГ у сироватці крові постійно відповідав нормальним показникам. Цього правила необхідно дотримуватися, незважаючи на дані про краще самопочуття хворих на більших дозах левотироксину. Необхідність дотримання оптимальних доз левотироксину зумовлена і тим, що ефективність такої терапії з метою зменшення розмірів зоба і вузлів у ЩЗ дуже суперечлива.

У випадку розвитку ендемогенного субклінічного гіпертиреозу, особливо у хворих похилого віку, слід позитивно розв'язувати питання про призначення таким пацієнтам тиреостатичної терапії для попередження переходу захворювання в клінічно явний гіпертиреоз, а також для усунення ознак, зумовлених надлишком тиреоїдних гормонів. У клінічних рекомендаціях з діагностики та лікування субклінічної патології ЩЗ, розроблених американськими експертами, зазначається, що лікування ендемогенного субклінічного гіпертиреозу слід розпочинати у тому випадку, якщо у хворих віком понад 60 років виявляють низький рівень ТТГ у сироватці крові (нижче 0,1 мОд/л), і у хворих із наявністю підвищеного ризику серцево-судинної патології, остеопенії або остеопорозу.

Тому одним із основних завдань у практиці сімейного лікаря є рання діагностика субклінічного гіпертиреозу і призначення при цьому відповідного лікування із застосуванням тиреостатиків, що дозволяє відновити нормальну діяльність серця або запобігти прогресуванню серцево-судинних порушень у більш виражені форми серцевої недостатності.

Тиреотоксикоз у дітей та підлітків

Основною причиною тиреотоксикозу у дітей та підлітків є ДТЗ. Перевагу віддають консервативній терапії. Упродовж 3–4 років призначають тиреостатики в підтримуючих дозах (5–10 мг/добу) для забезпечення стабільної ремісії захворювання. Контроль за ефективністю лікування здійснюється, як і в дорослих пацієнтів. Мета такої терапії полягає у збереженні ремісії аж до завершення статевого дозрівання (18–19 років). Надалі можна застосовувати тактику лікування, що використовується у дорослих. Хірургічний метод лікування застосовується нечасто у зв'язку з високим ризиком ускладнень, що мають серйозний вплив на розвиток дитини (гіпотиреоз, гіпопаратиреоз). Показання до хірургічного втручання: зоб великих розмірів або відсутність результату терапії чи неможливість застосування консервативного лікування внаслідок розвитку побічних ефектів.

Медико-соціальна експертиза і показання до раціонального працевлаштування

Експертний висновок про працездатність хворих на ДТЗ і правильна оцінка їхнього клінічного і трудового прогнозу ґрунтуються на сукупності медичних, соціальних і психологічних чинників.

До медичних факторів належать: ступінь тяжкості тиреотоксикозу, наявність і ступінь прояву офталь-

мопатії, патологія серцево-судинної системи й інших органів, характер перебігу, ефективність здійснення терапії, ускладнення і супутні захворювання.

До соціальних факторів належать: освіта, спеціальність, основна професія, відповідний стаж роботи, рівень кваліфікації, з урахуванням характеру й умов праці.

Психологічні фактори містять установку на працю, взаємовідносини на роботі, у побуті, можливість самостійного працевлаштування відповідно до стану здоров'я тощо.

Для правильної клініко-експертної оцінки стану здоров'я, клінічного і трудового прогнозу, стану працездатності загалом доцільно розрізняти легку, середню і тяжку форми тиреотоксикозу, враховуючи загальноприйнятту класифікацію і отримані результати дослідження.

Формулювання клініко-експертного діагнозу повинні відображувати основні клінічні прояви хвороби. Прикладами можуть бути такі формулювання: «дифузний токсичний зоб II ст., тяжка форма, стан медикаментозної субкомпенсації; тиреотоксичне серце з порушенням ритму за типом мерехтіння передсердь, тахісistolічної форми; НК II ст.; ендокринна офтальмопатія II ст.»; «дифузний токсичний зоб II ст., середньої тяжкості, стан медикаментозної субкомпенсації; ендокринна офтальмопатія II ст.»; «дифузний токсичний зоб I ст., стан після лікування радіоактивним йодом, стан компенсації; тиреотоксичне серце з порушенням ритму за типом миготливої аритмії, тахісistolічної форми; НК II ст.».

Показаннями для направлення хворих на ДТЗ на МСЕК вважають:

- тяжку форму тиреотоксикозу;
 - середню форму тяжкості тиреотоксикозу за наявності протипоказаних факторів у роботі (значне фізичне і нервово-психічне напруження, висока температура середовища, праця, що потребує швидкої зміни операцій, монтажні роботи на висоті, на конвеєрі, водіння транспорту тощо), які неможливо усунути за висновком ЛКК лікувально-профілактичної установи;
 - необхідність тривалого лікування у зв'язку з резистентністю до раніше здійснюваної терапії при неясному клініко-трудоваму прогнозі;
 - ускладнення після радикального лікування (операція, радіоактивний йод), рецидиви захворювання, гіпотиреоз, гіпопаратиреоз, парез гортані;
 - офтальмопатія II–III ст., яка залишається після радикального лікування тиреотоксикозу або розвинулася на тлі ремісії ДТЗ; посттиреотоксична міокардіострофія за наявності функціональних порушень і протипоказаних факторів у роботі;
 - неможливість працевлаштування без зниження кваліфікації чи зменшення обсягу виробничої діяльності.
- Перед направленням на МСЕК хворі на тиреотоксикоз потребують стаціонарного обстеження та лікування в спеціалізованому відділенні центральних районних лікарень, ендокринологічному відділенні

обласних лікарень чи в ендокринологічних диспансерах, після чого скеровуються на МСЕК за наявності докладної виписки з історії хвороби, що містить дані про ступінь тяжкості тиреотоксикозу, характер ускладнень і супутні захворювання, а також відомості про функціональний стан ЩЗ (УЗД, вміст в_{T₃}, в_{T₄} і ТТГ у крові).

При визначенні трудових рекомендацій необхідно враховувати протипоказані виробничі фактори, наявність яких сприяє погіршенню стану хворих та інвалідів, які страждають від тиреотоксикозу. До таких факторів належать:

- фізична чи розумова праця, пов'язана із значним напруженням;
- висока температура навколишнього середовища;
- монтажні роботи на висоті;
- швидка зміна операції, водіння транспорту;
- робота на конвеєрі;
- робота під землею, у нічну зміну;
- тривала ходьба, ненормований робочий день (часті відрядження, вплив вібрації);
- роботи, пов'язані з напруженням зору (наприклад, з об'єктами, що рухаються або потребують фіксації погляду);
- тонка координація руху, швидке переключення уваги за умов дефіциту часу.

Наявність у роботі хворих на ДТЗ перерахованих протипоказаних факторів може призвести до погіршення патологічного процесу, розвитку тяжких уражень органа зору, серцево-судинної, нервово-м'язової систем та інших органів.

У практиці медико-соціальної експертизи для діагностики ДТЗ і уточнення ступеня його тяжкості важливе значення мають: анамнез захворювання, результати додаткових методів дослідження, ефективність проведеного лікування (медикаментозного, хірургічного) і його наслідків, тривалість ремісії, дані консультацій фахівців — невропатолога, окуліста, хірурга, з урахуванням результатів дослідження, ступеня функціональних порушень, а також характер виконуваної роботи.

Критерії оцінки працездатності хворих на дифузний токсичний зоб

I група інвалідності встановлюється при тяжкій формі ДТЗ із наявністю виражених органічних порушень в органах і системах:

- з ендокринною офтальмопатією при зниженні зорових функцій до практичної сліпоти (гострота зору 0,03 на оці, яке краще бачить, з корекцією), або при концентричному звуженні полів зору до 5–10 градусів, або внаслідок трофічних порушень роговиці з подальшою її перфорацією;
- при недостатності кровообігу II–III ступенів унаслідок різко виражених дистрофічних змін у системі кровообігу (тиреотоксичне серце з порушенням ритму за типом миготливої аритмії), виражених порушеннях функцій інших органів і систем, що зумовлені ДТЗ і потребують постійного стороннього догляду.

II група інвалідності встановлюється хворим із тяжкою формою ДТЗ за наявності в органах і системах виражених патофункціональних порушень:

— ендокринної офтальмопатії при вираженій зовнішній і внутрішній офтальмоплегії, що призводить до стійкої диплопії, за умов, коли хворий не потребує постійного стороннього догляду;

— вираженої міокардіодистрофії з порушенням ритму і недостатністю кровообігу II ступеня;

— виражених порушень функцій інших органів і систем;

— II група інвалідності може бути встановлена на період лікування у випадку сумнівного клінічного прогнозу при неефективності здійснюваної терапії.

III група інвалідності визнається хворим на ДТЗ (I–III ступенів) середньої тяжкості за наявності:

— ендокринної офтальмопатії II ступеня (помірно виражені трофічні зміни рогики, зовнішня і внутрішня офтальмоплегія з транзиторною диплопією);

— міокардіодистрофії з НК I ступеня, при помірних змінах серцево-судинної, нервової систем, шлунково-кишкового тракту, якщо в роботі мають місце протипоказані фактори (швидкий темп праці, напруження зору, тяжка фізична праця, робота в гарячому цеху, робота на висоті, робота, що вимагає точних рухів рук), а раціональне працевлаштування призводить до зниження кваліфікації чи значного зменшення обсягу виробничої діяльності.

На період лікування такі хворі в окремих випадках вважаються тимчасово непрацездатними (певна їх частина може отримувати амбулаторне лікування без відриву від виробництва).

Працездатними визнаються хворі на тиреотоксикоз легкої форми і середньої тяжкості за відсутності виражених функціональних порушень із боку будь-яких органів і систем і протипоказаних факторів у роботі, а також радикально виліковані хворі, які страждали до цього від тяжкої форми тиреотоксикозу (при відновленні ритму, відсутності недостатності кровообігу та офтальмопатії). Певні обмеження в роботі (звільнення від нічних змін, відряджень, додаткових навантажень) можуть бути надані хворим по лінії ЛКК лікувально-профілактичних закладів.

Найчастішими причинами помилок експертних рішень МСЕК можна вважати: неточну діагностику, зумовлену неповним обстеженням хворих у лікувально-профілактичних закладах, недооблік клінічного прогнозу (зворотності явищ тиреотоксикозу під впливом адекватної терапії), недооцінка патоморфологічних і функціональних порушень, характеру виконуваної роботи й умов праці.

Тиреотоксична аденома (хвороба Пламмера)

Друга за частотою причина тиреотоксикозу — токсична (фолюкулярна) аденома, яка автономно продукує тиреоїдні гормони. Ця патологія у 3–5 разів частіше розвивається в жінок віком понад 40 років, особливо за умов проживання в йододефіцитних регіонах. Іноді токсична аденома трапляється й у дітей.

Тиреотоксична аденома зазвичай невеликих розмірів (близько 2–2,5 см діаметром), а солітарний еутиреїдний вузол завжди буває розмірами до 4–5 см. Особли-

вість функціональної активності тиреотоксичної аденоми полягає в тому, що вона надмірно секретиє тиреоїдні гормони автономно, незалежно від секреції ТТГ. Дослідженнями останніх років встановлено, що здатність аденом до підвищеної автономної функціональної активності пов'язана з мутацією рецептора до ТТГ. На сьогодні ідентифіковано 26 активних мутацій у 19 різних ділянках рецептора ТТГ. Було вивчено 18 з 22 автономних гіперфункціонуючих аденом, і саме мутації спричинили автономну гіперсекрецію і тиреотоксикоз.

Здатність окремих ділянок (вузлів) ЩЗ набувати автономної функції пов'язана також із негенетичними і спадковими (епігенетичними) механізмами, включаючи паракринні й автокринні регуляторні процеси. Загальноновизнано, що для розвитку тиреотоксичної аденоми та її автономної діяльності потрібно від 3 до 8 років.

У ділянці ЩЗ виникають вузлові утворення, що повільно збільшуються і супроводжуються ознаками тиреотоксикозу. Характерні схуднення, миготіння і тріпотіння передсердь, тахікардія, серцева недостатність. Клінічна картина тиреотоксикозу така ж, як і при ДТЗ, за винятком більш виражених симптомів ураження серцево-судинної системи і міопатії. ДТЗ часто супроводжується ендокринною офтальмопатією, а токсична аденома — ніколи.

При обстеженні хворого пальпують в одній із часток ЩЗ вузол округлої форми з чіткими рівними контурами еластичної консистенції, що зміщується разом із залозою при ковтанні. При скінтиграфії ЩЗ визначається «гарячий» вузол, у той час як решта тканини не візуалізується.

Наявність іншої частки ЩЗ встановлюють за допомогою УЗД (для виключення аномалії розвитку залози). Лабораторні дослідження частіше підтверджують значне підвищення рівня T_3 у сироватці крові при помірно підвищеному або нормальному вмісті T_4 та зниженні рівня ТТГ. Тиреоїдстимулюючі антитіла у хворих на тиреотоксичну аденому не визначаються. При пункційній біопсії визначаються клітини фолікулярного епітелію циліндричної форми, іноді з ознаками атипії.

Токсична аденома — доброякісний процес. При великих розмірах аденоми показане її хірургічне ви-

далення, а при малих — можливе лікування радіоактивним йодом. Перед указаними видами радикального лікування необхідна підготовка тиреостатичними препаратами (мерказоліл, тирозол та ін.) у поєднанні з β -адреноблокаторами. Останнім часом застосовують метод черезшкірного введення етанолу під контролем УЗД, що дозволяє порушити автономну функцію аденоми і ліквідувати тиреотоксикоз. Прогноз при токсичній аденомі сприятливий.

Рекомендована література

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Фундаментальная и клиническая тиреодология: Руководство*. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология: Учебник*. — 2-е изд. — М.: Медиа, 2009. — 432 с.
3. *Эндокринология: Підручник / За ред. А.С.Єфімова*. — К.: Вища школа, 2004. — 494 с.
4. *Эндокринология. Підручник / За ред. П.М. Боднара*. — Вінниця: Нова книга, 2007. — 344 с.
5. Казаков А.В., Кравчун Н.А., Ильина И.М. и др. *Словарь-справочник эндокринолога*. — Харьков: С.А.М., 2009. — 682 с.
6. МакДермотт М.Т. *Секреты эндокринологии*. — М.: БИНОМ, 1998. — 416 с.
7. Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. *Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія»*.
8. Паньків В.И. *Ранняя диагностика тиреодной патологии в амбулаторных условиях // 100 избранных лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева и др.* — Харьков, 2009. — 948 с.
9. Паньків В.И. *Практична тиреодология*. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. — 224 с.
10. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и обмена веществ / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко*. — М.: Литтерра, 2006. — 1080 с.
11. Швед М.І., Пасечко Н.В., Мартинюк Л.П. та ін. *Клінічна ендокринологія в схемах і таблицях*. — Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2006. — 344 с.
12. *Clinical Management of Thyroid Disease / Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick*. — Baltimore, Maryland; Johns Hopkins University School of Medicine, 2009. — 860 p.