**ТИРЕОТОКСИКОЗ**

**(ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА, ТЕРАПІЯ)**

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 тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою (гіпертиреоз). Серед усіх форм тиреотоксикозу 90% становлять дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і тиреотоксична аденома.

ДТЗ – аутоімунне захворювання, обов’язковими компонентами якого є стійка підвищена продукція тиреоїдних гормонів (тироксину і трийодтироніну) і дифузне збільшення щитоподібної залози різного ступеня. ДТЗ є досить частим захворюванням (показник поширеності у 2002 р. в Україні становив 83,4 на 100000 населення). Захворювання у жінок трапляється у 5 разів частіше, ніж у чоловіків і може розвинутися у будь-якому віці.

ДТЗ розглядають як органоспецифічне аутоімунне захворювання, яке розвивається в осіб із спадковою схильністю. ДТЗ належить до станів, які супроводжуються імунологічною недостатністю (аутоімунний тиреоїдит, міастенія, ревматичні захворювання, неспецифічний виразковий коліт та ін.). При ДТЗ відзначається полігенний тип спадкування. Захворювання пов’язане з первинним дефіцитом (дефектом) Т-лімфоцитів-супресорів, що не перешкоджають, за наявності певних факторів, утворенню тиреоїдстимулюючих імуноглобулінів, які конкурують з тиреотропним гормоном (ТТГ) за місця зв’язування на мембранах тиреоцитів. Вони активують утворення циклічного аденозинмонофосфату, який стимулює секрецію Т4 і Т3. Гіперфункція щитоподібної залози зумовлена впливом на тиреоцити імуноглобулінів класу g-антитіл до рецептора цитоплазматичних мембран тиреоцитів, що володіють здатністю стимулювати синтез тиреоїдних гормонів і збільшувати розміри щитоподібної залози. Однак, у патогенезі ДТЗ все ще залишається багато нез’ясованих моментів взаємодії різних компонентів імунної системи з антигенами щитоподібної залози, що призводить до розвитку неоднозначної картини ДТЗ (різний ступінь збільшення залози, поєднання з офтальмопатією). Успішному вирішенню цих питань сприятиме недавно отримана модель ДТЗ на тваринах [Kita M. еt al., 1999]. При введенні мишам фібробластів, які експресують гени II класу системи гістосумісності і рецептори до ТТГ, у них утворюються антитіла з такими ж властивостями, як це спостерігається при ДТЗ у людини.

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

1. Ураження серцево-судинної системи;
   1. Порушення серцевого ритму:
      1. Постійна синусова тахікардія.
      2. Постійна миготлива тахіаритмія.
      3. Пароксизми миготливої тахиаритмії на тлі синусової тахікардії.
      4. Пароксизми миготливої тахіаритмії на тлі нормального синусового ритму, можлива екстрасистолія.
   2. Високий пульсовий тиск.
   3. Недостатність кровообігу внаслідок розвитку дисгормональної міокардіодистрофії.
2. Ураження периферичної і центральної нервової системи.
   1. Підвищена збудливість і швидка втомлюваність.
   2. Плаксивість.
   3. Розлад сну.
   4. Тремор тіла (синдром “телеграфного стовпа”) і особливо пальців рук (синдром Марі).
   5. Підвищена пітливість.
   6. Стійкий червоний дермографізм.
   7. Підвищення сухожильних рефлексів.
   8. Очні симптоми тиреотоксикозу (Грефе, Кохера, Дальримпля, Мебіуса, Жофруа, Боткіна і т.д.) пов’язані з порушенням вегетативної іннервації окорухаючих м’язів, на відміну від ураження параорбітальних тканин при ендокринній офтальмопатії.
3. Синдром катаболічних порушень.
   1. Схуднення на тлі підвищеного апетиту.
   2. Субфебрильна температура тіла.
   3. М’язова слабість.
   4. Тиреогенний остеопороз.
4. Синдром ектодермальних порушень.
   1. Розшаровування і підвищена ламкість нігтів (ніготь Пламмера).
   2. Ламкість і випадіння волосся.
5. Ураження шлунково-кишкового тракту.
   1. Нестійкий частий стілець (гіпердефекація).
   2. Порушення функції печінки аж до гепатиту.
6. Ураження інших залоз внутрішньої секреції.
   1. Розвиток недостатності надниркових залоз.
   2. Дисфункція яєчників.
      1. Порушення менструального циклу аж до аменореї.
      2. Невиношування вагітності.
   3. Ураження молочних і грудних залоз.
      1. Фіброзно-кістозна мастопатія.
      2. Гінекомастія у чоловіків.
   4. Порушення толерантності до вуглеводів, розвиток цукрового діабету.

Основна клінічна симптоматика ДТЗ зумовлена підвищеною секрецією Т4 і Т3, підвищеною чутливістю до катехоламінів. Надлишок Т4 і ТЗ збільшує обмін речовин в організмі, спричинює калоригенний ефект, підсилює катаболізм жирів і білків, що призводить до появи численних клінічних ознак. ДТЗ може перебігати у клінічній (легкій, середній і тяжкій) формі, а також у вигляді субклінічного варіанту. Критерії оцінки тяжкості тиреотоксикозу: частота серцевих скорочень (ЧСС), ступінь втрати маси тіла, наявність ускладнень (тиреотоксичне серце, міопатія, психоз, гепатоз, вторинна недостатність надниркових залоз, вторинний цукровий діабет).

Субклінічна форма ДТЗ характеризується зниженим рівнем ТТГ при нормальному вмісті Т4 і Т3 і відсутності клінічних проявів. Спостерігається частіше у хворих похилого віку, при багатовузловому зобі, безсимптомному тиреоїдиті.

При легкій формі тиреотоксикозу основні симптоми хвороби виражені нерізко. Величина зоба може бути різною — від І до III ступеня, частота пульсу не перевищує 85–100 уд/хв. Артеріальний тиск не змінений, недостатність кровообігу відсутня. Зміни нервово-психічної сфери характеризуються явищами астенізації, вегетативно-судинною дисфункцією і вольовими порушеннями, 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. Втрата маси тіла не більше 10–15% від початкової; відзначається помірне підвищення рівнів Т3, Т4 у сироватці крові.

При тиреотоксикозі середньої тяжкості основні симптоми хвороби більш виражені. Величина зоба може бути різною — від I до III ступеня. Міокардіодистрофія помірно виражена. ЧСС перебуває у межах від 100 до 120 уд/хв.; систолічний артеріальний тиск підвищений, діастолічний — знижений. Відзначається недостатність кровообігу I ступеня. З боку психічної сфери спостерігаються, в основному, астено-невротичний та астено-депресивний синдроми, що характеризуються помірно вираженою астенізацією психіки, стійко зниженим настроєм з постійною вразливістю, слізливістю, тривожністю і депресивними реакціями. Втрата маси тіла становить 15–30% від початкової. Рівні Т3, Т4 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 III 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. З боку психічної сфери відзначаються, зазвичай, астено-невротичний і астено-депресивний синдроми, що проявляються вираженою астенізацією 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 і прогнозу захворювання, а також уповільненим темпом виробничої діяльності. Втрата маси тіла становить понад 30% від початкової. Відзначається значне підвищення рівнів Т3 і Т4 у сироватці крові.

Формулювання клініко-експертного діагнозу повинні відображувати основні клінічні прояви хвороби. Прикладами можуть бути такі формулювання: “Дифузний токсичний зоб II–III ступенів, важка форма, стадія медикаментозної субкомпенсації; тиреотоксичне серце з порушенням ритму по типу мерехтіння передсердь, тахісистолічної форми; НК ІІ–III ступенів; ендокринна офтальмопатія II ступеня”; “Дифузний токсичний зоб II ступеня, середньої тяжкості, стадія медикаментозної субкомпенсації; ендокринна офтальмопатія II ступеня”; “Дифузний токсичний зоб IБ ступеня, стан після лікування радіоактивним йодом, стадія компенсації; тиреотоксичне серце з порушенням ритму по типу миготливої аритмії, тахисистолічної форми; НК II ступеня”.

Віковий фактор — один з найбільш значущих в шкалі ризику розвитку аутоімунних захворювань щитоподібної залози. 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%), пришвидшене серцебиття (у 36%) і слабкість (у 32%). Звертає на себе увагу, що саме у цій віковій групі у 20% хворих захворювання маніфестує вперше встановленим пароксизмом миготливої аритмії. 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. Частою ознакою є недостатність кровообігу з розвитком анасарки й асциту. При цьому збільшення щитоподібної залози, зазвичай, невелике при значно вираженому треморі витягнутих пальців рук. Очні симптоми слабко виражені, а осіб старечого віку трапляються вкрай рідко. Звертає на себе увага 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 середники з тиреостатиками. Для уточнення діагнозу необхідне дослідження вмісту тиреоїдних гормонів і ТТГ у крові.

Діагноз тиреотоксикозу ґрунтується на характерних клінічних проявах і збільшенні вмісту тиреоїдних гормонів у крові. Однак при деяких станах і захворюваннях дані лабораторних досліджень чи клінічні ознаки можуть імітувати прояви тиреотоксикозу. Високий рівень сироваткового загального Т4 може спостерігатися у вагітних, у жінок, які приймають контрацептивні препарати, у пацієнтів з гострими гепатоцелюлярними захворюваннями печінки і деякою сімейною патологією біосинтезу тиреоїдних гормонів за відсутності клініки гіперфункції щитоподібної залози. Це явище зумовлене підвищенням синтезу тироксинзв’язуючих глобулінів чи підвищенням їхньої зв’язуючої активності. У цих випадках уточнити діагноз можливо тільки при дослідженні вільних тиреоїдних гормонів у крові.

Дисоціація між клінічними проявами тиреотоксикозу і лабораторними показниками притаманна для Т3-тиреотоксикозу, коли явна картина ДТЗ поєднується з нормальним чи незначно підвищеним рівнем Т4 у крові при незмінених показниках ТТГ. Підтвердити діагноз цієї форми тиреотоксикозу можна тільки при дослідженні рівня загального або вільного Т3 у сироватці крові, що виявляються різко підвищеними.

Значні труднощі виникають при диференціальному діагнозі токсичного зоба і гіпертиреоїдної форми аутоімунного тиреоїдиту. Тиреотоксикоз на тлі АІТ має деякі особливості: хвилеподібний перебіг захворювання із змінами станів тиреотоксикозу та еутиреозу; швидкий ефект тиреостатиків з розвитком медикаментозного гіпотиреозу; високе захоплення радіоактивного йоду, що не відповідає ступеню тяжкості тиреотоксикозу; високий титр антитіл до мікросомальної фракції щитоподібної залози. Своєчасний діагноз гіпертиреоїдної форми АІТ особливо важливий, тому що хворим не показане оперативне лікування через швидкий розвиток гіпотиреозу в післяопераційному періоді.

Існують три підходи до лікування ДТЗ: консервативний, оперативний та радіологічний. Вибір методу лікування залежить від причини і тяжкості захворювання, розміру і розміщення зоба, наявності ускладнень і супутньої патології, практики, що склалася у різних країнах, а також геофізичних особливостей місцевості (вміст йоду в їжі та воді). У США основним методом лікування хворих віком після 25 років залишається застосування радіоактивного йоду, з подальшою замісною терапією препаратами тиреоїдних гормонів; рідше здійснюється тиреостатична терапія і ще рідше — операція. В Європі при вперше виявленому неускладненому ДТЗ зазвичай призначають тиреостатики. В Україні дотримуються європейського підходу до лікування ДТЗ, альтернативною тиреостатикам, зазвичай, вважають операцію, радіоактивний йод використовується ще рідше, ніж в 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 щитоподібної залози з допомогою тиреостатиків. Надалі (через 6–8 тижнів) медикаментозну терапію можна використовувати як самостійний метод лікування, скерований на тривале підтримання еутиреоїдного стану і досягнення імунологічної ремісії. Консервативна терапія використовується також для підготовки до хірургічного лікування чи терапії радіоактивним йодом.

Засобами патогенетичної терапії тиреотоксикозу, що пригнічують внутрішньотиреоїдний гормоногенез і блокують синтез тиреоїдстимулюючих антитіл, є похідні тіосечовини — меркаптоімідазол (мерказоліл, метизол, тіамазол, тирозол) і пропілтіоурацил (пропіцил). У США традиційно віддають перевагу пропілтіоурацилу, в Європі — меркаптоімідазолу. Клінічний ефект препаратів подібний, однак недоліком пропілтіоурацилу є необхідність частішого вживання (через кожних 6 годин), у той час як меркаптоімідазол 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 меркаптоімідазолом.

Препарати групи тіосечовини пригнічують синтез тиреоїдних гормонів шляхом безпосереднього впливу на фази органіфікації і конденсації в біосинтезі гормонів, тобто гальмують реакції, каталізовані ферментом тиреоїдною пероксидазою. Антитиреоїдні препарати інгібують інтратиреоїдне утворення вільних радикалів на антигенпредставляючих клітинах щитоподібної залози і тому знижують активність імунних процесів, сприяючи збереженню ремісії. Крім того, і тіамазол, і пропілтіоурацил запобігають вивільненню простагландину Е7, α1-інтерлейкіну та інтерлейкіну-6 з тиреоїдних клітин. Зниження вмісту цих медіаторів запалення зменшує лімфатичну інфільтрацію щитоподібної залози і подальше утворення антитиреоїдних антитіл.

Таблиця 1

Залежність початкової дози (мг/добу) тиреостатичних препаратів   
від тяжкості тиреотоксикозу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тяжкість** | **Меркаптоімідазол** | **Пропілтіоурацил** |
| Легка форма | 20 | 200 |
| Середня тяжкість | 30–40 | 300–400 |
| Важка форма | 50–60 | 400–600 |

Історія застосування похідних тіосечовини з метою лікування ДТЗ нараховує понад 45 років, однак схеми лікування і дози препаратів принципово змінилися. На початку 70-х років XX ст. встановлено імуносупресивні властивості меркаптоімідазолу при тривалому його застосуванні; з цього часу стали застосовувати монотерапію цим препаратом. З кінця 70-х років у країнах Західної Європи, а з середини 90-х років і в Україні, використовують комбінацію меркаптоімідазолу з L-тироксином (“блокуй і заміщуй”). Початкова доза меркаптоімідазолу становить від 20 до 60 мг/добу (4–12 табл.), пропілтіоурацилу — від 200 до 600 мг/добу у 1–4 прийоми і залежить від ступеня тяжкості тиреотоксикозу (табл. 1). У зазначеній дозі препарат застосовують до досягнення еутиреоїдного ефекту. Терміни компенсації тиреотоксикозу залежать від початкового рівня тиреоїдних 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 тиреоїдних гормонів у крові повертається до нормальних значень. Разом з тим концентрація ТТГ може залишатися зниженою (пригніченою) впродовж декількох тижнів і місяців на тлі нормального вмісту тироксину в крові.

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 меркаптоімідазолу. Підтримуючу терапію продовжують 12–18 місяців без перерви.

При здійсненні підтримуючої терапії у більш короткий термін різко зростає ймовірність рецидиву захворювання. Для зручності хворого всю дозу можна приймати один раз на день. Через кожних 3–4 місяці слід контролювати клінічний стан хворого, вимірюючи масу тіла, артеріальний тиск, ЧСС, здійснювати лабораторні дослідження (у т.ч. з визначенням Т4). Встановлено, що ефективність добової дози мерказолілу практично однакова як при одноразовому прийомі, так і при поділі її на 4 прийоми через кожних 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 в 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 з допомогою йодної профілактики.

Один з напрямків лікування ДТЗ — комбіноване призначення тиреостатиків і 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 щитоподібної залози та збільшення її розмірів. При досягненні еутиреоїдного стану з метою запобігання розвитку медикаментозного гіпотиреозу і струмогенного ефекту меркаптоімідазолу до терапії (мерказоліл 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 мерказолілу та L-тироксину так, щоб рівень ТТГ перебував у межах нормальних значень.

Більшість пацієнтів добре переносять тиреостатичні препарати. У 1–5% випадків розвиваються алергічні реакції у вигляді шкірного висипання, сверблячки, болю в суглобах, нудоти (табл. 2). У багатьох випадках вони зникають самостійно. При необхідності знижують дозу препарату, призначають антигістамінні засоби, замінюють меркаптоімідазол на пропілтіоурацил і навпаки. Окремо слід розглянути питання про вплив меркаптоімідазолу на кістковий мозок. При ДТЗ і без лікування відзначається лейкопенія. Побічним ефектом тиреостатиків є пригнічення кістковомозкової функції (у 0,2–0,5% випадків), що може призвести до агранулоцитозу. У зв’язку з цим, тиреостатики вперше можна призначити при числі лейкоцитів понад 4×109/л.Якщо число лейкоцитів становить 2,5–4×109/л, мерказоліл застосовують у комбінації з глюкокортикоїдами, а при зниженні числа лейкоцитів менше від 2,5×109/л слід відмінити вживання препарату. Саме лейкопенічні реакції змусили німецьких лікарів знизити початкову дозу меркаптоімідазолу до 15–20 мг/добу, а пропілтіоурацилу — до 150–200 мг/добу. 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, сульфаніламіди, 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 мерказолілу і частотою розвитку ускладнень. Вважають, що мерказоліл може призвести до розвитку агранулоцитозу лише у випадку застосування доз, що перевищують 40 мг/добу. 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.

Таблиця 2

Побічні ефекти препаратів тіосечовини

|  |  |
| --- | --- |
| **Небезпечні (частота — 0,2–0,5%)** | |
| Рідко | Агранулоцитоз |
| Дуже рідко | Тяжкий васкуліт  Холестатична жовтяниця  Токсичний гепатит (пропілтіоурацил)  Апластична анемія  Тромбоцитопенія |
| **Незначні (частота — 1–5%)** | |
| Звичні | Шкірні прояви (висипання, свербіння) |
| Менш звичні | Транзиторна гранулоцитопенія  Артралгії  Лихоманка |
| Нечасті | Шлунково-кишкові прояви  Втрата смаку  Артрити |

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

Ефект мерказолілу підвищує карбонат літію, β-адреноблокатори, аміодарон. Показання до використання літію карбонату обмежуються передопераційною підготовкою (досягнення еутиреоїдного стану), а також при тиреотоксикозі легкого і середнього ступенів тяжкості при неможливості застосування похідних сульфанілсечовини і препаратів йоду внаслідок виражених ускладнень і протипоказань (алергія, лейкопенія, агранулоцитоз та ін.). Механізм дії карбонату літію ґрунтується на блокаді гідролізу тиреоглобуліну, внаслідок чого порушується секреція тиреоїдних гормонів у кров. 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 володіють симптоматичною дією: β-адреноблокатори, антагоністи кальцію, глюкокортикоїди. Глюкокортикоїди при вторинній недостатності надниркових залоз застосовують у замісній дозі, при наявності ендокринної офтальмопатії — в імуносупресивній.

На відміну від тиреостатиків, блокатори β-адренорецепторів використовують не для блокади функції щитоподібної залози, а в якості симптоматичних середників 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 неселективний блокатор β-блокаторів, як пропранолол, володіє швидкою дією. Його здатність у короткий термін пом’якшувати симптоми тиреотоксикозу часто досить корисна, а іноді і життєво важлива. З цією метою використовують не лише неселективні антагоністи β-адренорецепторів — такі, як пропранолол (обзидан, індерал) впродовж 2–4 тижнів до досягнення тиреостатичного ефекту меркаптоімідазолу з поступовою відміною (початкова доза пропранололу становить 40–120 мг/добу у 3–4 прийоми), але і деякі селективні блокатори β-адренорецепторів, як метопролол, атенолол (50–150 мг/добу).

У клінічній практиці ефективні всі зазначені препарати. Вибір визначається існуючими протипоказаннями до кожного з них і, зазвичай, досвідом лікаря. Крім β-симпатотропного механізму, ці препарати зменшують периферичну конверсію Т4 у ТЗ. При недостатності кровообігу використовують серцеві глікозиди, діуретики. Останні показані також при офтальмопатії. Слід пам’ятати, що β-адреноблокатори та інші симпатолітики — не засоби патогенетичного лікування тиреотоксикозу. Їх використовують лише в якості додаткової терапії.

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 з щитоподібної залози в 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, щитоподібна залоза не реагує на подальший прийом йодидів. У цьому зв’язку 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.

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 та з початково високим рівнем тиреоїдних гормонів.

Сприятливий прогноз, зазвичай, спостерігається при неускладненому тиреотоксикозі з початково високим рівнем антитіл до пероксидази, а також у хворих, щитоподібна залоза яких зменшилася на тлі консервативної терапії. Після закінчення медикаментозного лікування пацієнти повинні перебувати під диспансерним спостереженням ще впродовж 2–3 років.

Хірургічне лікування ДТЗ (субтотальну резекцію щитоподібної залози) здійснюють у таких випадках: поєднання ДТЗ з вузлами; великі розміри зоба (об’єм щитоподібної залози понад 45 мл), об’єктивні ознаки компресії навколишніх органів, незалежно від тяжкості тиреотоксикозу; ДТЗ з тиреотоксикозом важкого ступеня, незалежно від розмірів щитоподібної залози (ДТЗ у чоловіків трапляється набагато рідше, ніж у жінок, але перебігає важче і гірше піддається консервативному лікуванню); загрудинно розташований зоб; відсутність стійкого ефекту від консервативної терапії; непереносимість тиреостатичних препаратів; алергічні реакції на тиреостатики, агранулоцитоз.

При використанні хірургічного методу лікування або терапії радіоактивним йодом не виключене формування гіпотиреозу. Більшість спеціалістів вважають його розвиток після радикальної терапії не ускладненням, а природним наслідком лікування. У цьому зв’язку пацієнти повинні бути поінформовані про можливі зміни тиреоїдного статусу і необхідність контролю за рівнем тиреоїдних гормонів у крові після завершення курсу лікування. Нерозпізнаний гіпотиреоз, навіть субклінічний, може стати причиною гіперліпопротеїнемії, що сприяє прогресуванню атеросклерозу та ІХС.

Друга за частотою причина тиреотоксикозу — токсична (фолікулярна) аденома, яка автономно продукує тиреоїдні гормони. Ця патологія у 3–5 разів частіше розвивається у жінок віком понад 40 років, особливо за умов проживання в йододефіцитних регіонах. Іноді токсична аденома трапляється і у дітей. Тиреотоксична аденома, зазвичай, невеликих розмірів (близько 2–2,5 см діаметром), а солітарний еутиреоїдний вузол завжди буває розмірами до 4–5 см. Особливість функціональної активності тиреотоксичної аденоми полягає у тому, що вона надмірно секретує 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. Здатність окремих ділянок (вузлів) щитоподібної залози набувати автономної функції пов’язана також з негенетичними і спадковими (епігенетичними) механізмами, включаючи паракринні і аутокринні регуляторні процеси. Загальновизнано, що для розвитку тиреотоксичної аденоми та її автономної діяльності потрібно від 3 до 8 років. У ділянці щитоподібної залози виникають вузлові утворення, що повільно збільшуються і супроводжуються ознаками тиреотоксикозу. Характерні схуднення, миготіння і трепетання 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 з часток щитоподібної залози вузол округлої форми з чіткими рівними контурами еластичної консистенції, що зміщується разом із залозою при ковтанні. При сцинтиграфії щитоподібної залози визначається “гарячий” вузол, у той час, як решта тканини не візуалізується. Токсична аденома — доброякісний процес. При великих розмірах аденоми показане її хірургічне видалення, а при малих — можливе лікування радіоактивним йодом. Перед вказаними видами радикального лікування необхідна підготовка тиреостатичними препаратами (мерказоліл, метімазол 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.

Токсичний багатовузловий зоб розвивається у людей віком понад 50–60 років з тривало існуючим багатовузловим еутиреоїдним зобом. Підвищена секреція тиреоїдних гормонів частіше відбувається за рахунок решти гіперплазованої тканини щитоподібної залози (змішаний або базедофікований зоб), рідше — за рахунок гіперфункції вузлів.

Клінічно виникають ознаки тиреотоксикозу (тахікардія, аритмія, серцева недостатність, схуднення, тремор пальців рук, пітливість). Ендокринна офтальмопатія розвивається рідко. При скануванні виявляють множинні “гарячі” вузли.

Вміст ТЗ і Т4 у сироватці крові збільшений. Іноді причиною швидкого розвитку токсичного багатовузлового зоба на тлі еутиреоїдного є прийом великих доз йоду. Зазвичай, це спостерігається в хворих на багатовузловий ендемічний зоб. Лікування токсичного багатовузлового зоба — оперативне. При цьому рекомендується застосовувати тиреостатичні препарати або терапію радіоактивним йодом.

Клінічні прояви тиреотоксикозу (дратівливість, тахікардія, тремор витягнутих пальців рук, пітливість, зменшення маси тіла) можуть виникати при передозуванні тиреоїдних гормонів, які використовуються для лікування гіпотиреозу чи для попередження зобогенного ефекту деяких лікарських препаратів. В окремих випадках хворі на ожиріння з метою зменшення маси тіла самостійно використовують великі дози препаратів тиреоїдних гормонів. У цих випадках у хворих не спостерігається збільшення щитоподібної залози і проявів ендокринної офтальмопатії. Відзначається підвищений вміст ТЗ і Т4 у крові при зниженому або повністю відсутньому захопленні радіоактивного йоду щитоподібною залозою. Слід зазначити, що тиреоїдні гормони не є засобом боротьби з ожирінням.

Своєчасна діагностика, адекватна терапія ДТЗ, раціональне працевлаштування дозволяють зберегти працездатність хворих, попереджують можливі ускладнення і сприяють профілактиці інвалідності.

Список рекомендованої літератури

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
2. Боднар П.М. (ред.). Ендокринологія. – К.:Здоров’я, 2002. – 512 с.
3. Зефирова Г.С. Заболевания щитовидной железы. – М.: Арт-Бизнес-Центр, 1999. – 216 с.
4. Касаткина Э.П. Актуальные вопросы тиреоидологии // Российские медицинские вести. – 2001. – №1. – С.46–51.
5. Олійник В.А. Патологія щитовидної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості) // Журнал практичного лікаря. – 2001. – №2. – С.5–7.
6. Паньків В.І. Захворювання щитоподібної залози. – Чернівці, Буковинська державна медична академія, 2003. – 258 с.
7. Nussey S.S., Whitehead S.A. Endocrinology. An integrated approach. – BIOS Scientific Publishers Limited, 2001. – 358 p.
8. Weetman A.P. Graves’ disease // N.Engl.J.Med. – 2000. – Vol.343. – P.1236-1248.