**Содержание**

* Формальные данные 1
* Anamnesis morbi 2
* Anamnesis vitae 3
* Данные объективного обследования 4
* Общие данные 4
* Status localis morbi 9
* Лабораторные и инструментальные исследования 10
* Диагноз и его обоснование 12
* Дифференциальный диагноз 12
* Лечение данного заболевания 14
* Оперативное лечение 15
* Дневник 16
* Выписной эпикриз 17
* УИРС 18
* Список литературы

## **I. Формальные данные**

## **Ф.И.О. больного:** \*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

**Профессия и место работы:**

**Возраст:** 23.09.1947 (57) лет

**Пол:** Женский

**Семейное положение:** Замужем

**Место рождения:**

**Место постоянного жительства:**

**Дата поступления:** 02.2005

**Дата выписки:** 03.2005

**Диагноз при поступлении:** Гиперфункция щитовидной железы с тиреотоксикозом

# **Диагноз клинический:** Диффузно - узловой токсический зоб II ст. Тиреотоксикоз II ст.

**-осложнения:** нет

**-сопутствующие заболевания:**  Гипертоническая болезнь II ст. Мастит.

**Название операции:** Hemythyreoidectomia

**Дата:** 02.03.2005

**Начало операции:** 10:05

**Конец операции:** 12:00

**Обезболивание:** Инфильтративная анестезия по методу Вишневского (Solutio Novocaini 0,5%)

**Хирург:** Шпилевой П.К.

**Послеоперационные осложнения:** нет

**Исход болезни:** Заживление ран первичным натяжением.

**Ф.И.О. куратора:** \*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

**Курс:** III

**Факультет:** ЛПФ

**Группа:**

##### II. Анамнез данного заболевания

(Anamnesis morbi)

#### Жалобы при поступлении:

*Основные:*

* сердцебиение
* эмоциональная лабильность
* дрожь, потливость
* повышенная раздражительность, плаксивость
* нарушение сна
* ощущение дискомфорта в области шеи
* повышенная жажда
* ощущение внутреннего жара
* общая слабость

*Сопутствующие:*

* тошнота

**Начало и дальнейшее развитие данного заболевания**

Cчитает себя больной с июня 2004г., когда ощутила эмоциональную лабильность, появилась суетливость, чувство жара в области лица ,резкое снижение веса.

Обратилась в эндокринологический диспансер, была осмотрена эндокринологом, проведено УЗИ щитовидной железы, поставлен диагноз диффузно-узловой токсический зоб II ст., тиреотоксикоз II ст. Были назначены тиреостатики на которые развилась аллергическая реакция по типу крапивницы и бронхоспазма. Тиреостатики были отменены и предложено оперативное лечение.

24.02.2005г. больная обратилась в приёмный покой клиник СибГМУ и была госпитализирована для хирургического лечения.

**III. Анамнез жизни больного**

(Anamnesis vitae)

\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\* родилась 23 сентября 1947г. в городе от второй беременности. Роды были физиологическими, в срок. В семье родителей было двое детей. Питание было полноценным.

Окончила 9 классов средней образовательной школы, техникум. После техникума всю жизнь работала. В детстве переболела корью, ветрянкой. Была прооперирована по поводу мастита.

**Семейный анамнез**

Замужем, имеет двоих детей (дочерей).

Родители умерли: мать в 1995г., отец в 1990г. Со слов пациентки мать страдала гипертонической болезнью, умерла от инсульта. У старшей дочери хроническое воспаление придатков. Наличие наследственных заболеваний, нервно-психических, венерических, туберкулёза, малярии отрицает.

**Профессиональный анамнез**

Работала ведущим геологом, профессиональных заболеваний нет.

**Социальный анамнез**

Любовь Макаровна живёт в частном благоустроенном доме со всеми удобствами вдвоём с мужем. Питание достаточное, регулярное, полноценное.

**Половой анамнез**

Развивалась согласно возрасту, менструация началась в 13 лет. Пять беременностей из них двое родов, три аборта. Роды были физиологическими, в срок.

**Аллергологический анамнез**

Аллергическая реакцияна тиреостатические препараты: (Тирозол, мерказолин)

**Вредные привычки**

Алкоголь употребляет только в праздники, не курит, наличие других вредных привычек отрицает.

**IV. Данные объективного обследования**

**А. Общие данные.**

**Общее состояние:** удовлетворительное

**Сознание:** ясное. **Общий вид больной:** соответствует возрасту.**Положение больной:** активное. **Выражение лица:** осмысленное.

**Температура:** 36,6 С

**Пульс:** 98 /мин

**Частота дыхательных движений:** 18/мин

**Рост:** 160 см

**Вес:** 56 кг

**Тип телосложения:** гиперстенический

**АД:** 140/100

**Кожа, слизистые оболочки, волосы, ногти:** кожные покровы обычной окраски, эластичные, влажные, тургор умеренный. Слизистые оболочки гладкие, влажные, розового цвета, без налета. Ногти бледно-розового цвета, блестящие, без деформаций, нормальной формы.

**Подкожно-жировой слой:** развит несколько избыточно, распределен равномерно.

**Опорно-двигательный аппарат:**

Мышечная система: развитие умеренное, симметричное, тонус мышц выражен нормально, болезненности при пальпации нет, гипертрофии, атрофии отдельных групп мышц нет.

Костная система: при осмотре видимых деформаций костей не отмечается. Утолщения концевых фаланг пальцев нет. Позвоночник имеет физиологические изгибы, пропорция конечностей правильная. При пальпации болезненности нет. Осанка правильная.

Суставы:симметричны, нормальной конфигурации, при пальпации, активных и пассивных движениях безболезненны. Симптом флюктуации отрицателен. Движения сохранены в полном объеме.

**Лимфатические узлы:** не увеличены, не пальпируются.

**Ротовая полость:** Язык обычных размеров, розовый, влажный, сосочки выражены, без налета. Миндалины нормальной величины (не выходят за пределы небных дужек), бледно розового цвета, без налета. Зубы санированы Десны бледно-розовой окраски, безболезненные, гладкие, блестящие. Мягкое и твердое небо гладкое, влажное, розового цвета. Зев и задняя стенка глотки розовые, влажные, чистые, без налета.

**Шея:** шейные лимфоузлы пальпаторно не увеличены, сосуды шеи без видимой пульсации, не набухшие. Обе доли щитовидной железы несколько увеличены в размере, с достаточно точными контурами, плотно-элластической консистенции, видны и подвижны при глотании.

**Грудная клетка:** имеет форму усеченного конуса, симметричная, обе половины равномерно активно участвуют в акте дыхания. Эпигастральный угол более 90°, межреберные промежутки не расширены, ход ребер умеренно горизонтален.

**Пальпация:** при пальпации болевых точек не выявлено. Грудная клетка эластична, голосовое дрожание проводится одинаково над симметричными участками обеих половин, не изменено.

**Подвижность легочного края:** подвижность легочного края по средней аксиллярной линии составляет справа и слева 6 см.

**Перкуссия легких:** при сравнительной перкуссии над симметричными участками легких перкуторный звук легочный, одинаковый. Гамма звучности над передними и задними отделами легких не изменена.

**Топографическая перкуссия:**

**Границы правого лёгкого :**

- l. parasternalis: верхний край 6-го ребра.

- l. medioclavicularis: нижний край 6-го ребра

- l. axillaris anterior: 7-е ребро

- l. axillaris media: 8-е ребро

- l. axillaris posterior: 9-е ребро

**Границы левого лёгкого :**

- l. axillaris anterior: 7-е ребро

- l. axillaris media: 8-е ребро

- l. axillaris posterior: 9-е ребро

Верхушки обоих легких спереди отстоят на 3 см выше ключицы.

**Аускультация легких:** при аускультации над всеми отделами легких выслушивается везикулярное дыхание, побочных дыхательных шумов нет. При бронхофонии звук не изменен.

**Осмотр и пальпация области сердца:** грудная клетка в области сердца не изменена, видимой пульсации и выпячиваний нет. Дрожание в области сердца, эпигастральная пульсация не определяется. При пальпации болевых точек нет. Толчок правого желудочка не определяется. Верхушечный толчок пальпируется в 5 межреберье, кнутри от среднеключичной линии, не разлитой, не усилен, диаметром 2 см, характер положительный.

**Перкуссия:**

**Границы относительной тупости:**

- правая: IV межреберье 2 см от правого края грудины

- левая: кнутри от среднеключичной линии

- верхняя: расположена на III ребре слева

**Границы абсолютной тупости сердца:**

- верхняя: IV ребро

- правая: левый край грудины

**Ширина сосудистого пучка:** 6,5 см.

**Длинник сердца:** 14 см.

**Поперечник сердца:** 12,5 см.

**Аускультация:** тоны сердца четкие, ритмичные, соотношение тонов сохранено. Первый тон на верхушке и в точке Боткина выслушивается после продолжительной паузы, совпадает с верхушечным толчком, громче и ниже II тона по тональности. II тон на основании сердца выслушивается после короткой паузы, громче, выше и короче I тона, на аорте выслушивается громче, чем на легочной артерии. Расщепления тонов не выявлено, патологических сердечных шумов нет.

**Аорта и сосуды:** видимой пульсации артерий и вен не выявлено. Расширенных вен нет, венный пульс не выражен. Патологические тоны и шумы на сосудах не выслушиваются.

**Пульс, его характеристики:** пульс одинаков на обеих руках, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения, обычной формы, стенка артерий эластичная. Частота пульса 98 уд\мин.

**Артериальное давление:** 130\80 мм.рт.ст.

**Живот:** живот правильной формы, не увеличен, симметричный, участвует в акте дыхания, подкожные вены не расширены. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Видимой перистальтики не наблюдается, метеоризма нет.

**Желудок:** видимой перистальтики нет, при перкуссии и аускультативной африкции нижняя граница определяется на 2 см выше пупка. Шум плеска не определяется. При пальпации край большой кривизны ровный, гладкий, эластичный, подвижный, безболезненный.

**Кишечник:** при поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный, брюшная стенка не напряжена.

**Глубокая пальпация:**

слепая кишка: расположена правильно, диаметром 3 см, эластичная, стенка гладкая, ровная, безболезненная, подвижность достаточная, урчание не определяется.

сигмовидная кишка: расположена правильно, диаметром 2,5 см, эластичная, подвижность достаточная, стенка ровная, гладкая, безболезненная, урчание не определяется.

поперечная ободочная кишка: расположена правильно, диаметром 2,5 см, эластичная, подвижность достаточная, стенка гладкая, ровная, болезненна, урчание не определяется.

восходящая ободочная кишка: расположена правильно, подвижность достаточная, диаметром 2,5 см, эластичная, стенка ровная, гладкая, безболезненная, урчание не определяется.

нисходящая ободочная кишка: расположена правильно, подвижность достаточная, диаметром 3 см, эластичная, стенка ровная, гладкая, безболезненная, урчание не определяется.

**Поджелудочная железа:** не пальпируется

**Печень:** при пальпации край печени не выходит за пределы реберной дуги, закругленный, эластичный, ровный, безболезненный. Желчный пузырь пальпаторно не определяется, симптомы желчного пузыря отрицательные

Границы печени:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Граница | Относительная тупость | Абсолютная тупость |
| верхняя | V ребро | VI ребро |
| нижняя | На границе верхней и средней ⅓ расстояния от пупка до основания мечевидного отростка | |
| левая | Не выходит за левую l.parasternalis | |

Размеры печени по Курлову:

1. От верхней границы абсолютной тупости до нижней границы – 14см.
2. От основания мечевидного отростка до нижней границы – 6см.
3. От основания мечевидного отростка до левой границы – 5см.

**Селезенка:**

Пальпаторно селезенка не определяется.

Длинник = 12см

Поперечник = 6см

Верхняя граница: IX ребро

Нижняя граница: XI ребро

Задний верхний полюс: по l.scapularis

Передний нижний полюс: не выходит за l.costoarticularis

**Мочевыделительная система**

Область поясницы не изменена. Пальпаторно почки не определяются, что соответствует норме. Симптом поколачивания отрицателен с обоих сторон. Мочевой пузырь перкуторно не определяется, при пальпации не выходит из-под лонного сочленения.

**Нервная система**

Ориентировка во времени, месте и ситуации сохранена; контакт активный; внимание направленное и устойчивое; память на текущие и прошлые события сохранена; речь правильная, мышление логичное; уровень интеллекта высокий; реакция на заболевание - адекватная.

**Б. Данные исследования заболевшего участка**

(Status localis morbi)

**Осмотр:** Обе доли щитовидной железы видны при глотании (увеличение до II ст).

**Пальпация:** Обе доли щитовидной железы несколько увеличены в размере с достаточно точными контурами, плотно-эластичной консистенции, видны и подвижны при глотании. В нижней трети левой доли слабо пальпируется небольшой узелок плотной консистенции. Структура железы неоднородна. С положительными симптомами гормональной тиреоидной интоксикации.

На основании осмотра и пальпации заболевшего участка предварительный дооперационный диагноз: диффузно-узловой токсический зоб II ст., тиреотоксикоз II ст.

Куратор: \*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**В. Лабораторные и инструментальные исследования**

**Общий анализ крови:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Данные** | | **Норма** |
| **25.02.2005** | **07.03.2005** |
| **Эритроциты** | **4,31** | **4,4** | **3,7-4,7 т/л** |
| **Гемоглобин** | **133** | **136** | **115-145 г/л** |
| **ЦП** | **0,9** | **0,9** |  |
| **Лейкоциты** | **3,6** | **6,0** | **4,78-7,68 г/л** |
| **п/я** | **1** | **1** | **0-6%** |
| **с/я** | **59** | **63** | **47-72%** |
| **Эозинофилы** | **1** | **1** | **0,5-5%** |
| **Лимфоциты** | **35** | **37** | **19-37%** |
| **Моноциты** | **4** | **5** | **3-11%** |
| **СОЭ** | **11** | **13** | **2-15 мм/г** |

**Биохимический анализ крови:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **25.02.05** | **Норма** |
| **билирубин** | **14,4** | **8,55-20,5** |
| **общий белок** | **72,2** | **65-85** |
| **глюкоза** | **5,9** | **3,5-5,7** |
| **АСТ (мккат/л)** | **24,0** | **до 35** |
| **АЛТ (мккат/л)** | **35,0** | **до 35** |
| **α-амилаза** | **47,0** | **до 95** |
| **щелочная фосфатаза** | **283,0** | **70-270** |
| **мочевина (ммоль/л)** | **4,5** | **2,5-8,3** |
| **креатинин (ммоль/л)** | **0,09** | **0,044-0,12** |

**Показатели гемостаза:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Протромбиновый п-ль** | **83,3** | **80-105 %** |
| **АЧТВ** | **29** | **25-35 сек** |
| **Фибриноген общ.** | **3,5** | **2,5-3,5 г/л** |
| **Фибриноген B** | **отр.** |  |

**Общий анализ мочи на 25.02.05.:**

|  |  |
| --- | --- |
| **показатель** | **данные** |
| **цвет** | **св.-желтый** |
| **прозрачность** | **прозрачная** |
| **уд. вес** | **1,018** |
| **белок** | **отр.** |
| **микроскопия эпителия:** | **единичный**  **плоск. эпителий** |
| **микроскопия лейкоцитов:** | **1-2 в п/з** |

**ИФА**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Наименование анализа** | **результат** | **норма** |
| **Т4 свободный** | **36,70** | **9,14-23,8** |
| **ТТГ** | **0,01** | **0,47-4,64** |
| **Т3** | **--** | **0,45-1,37** |
| **Т4** | **--** | **45-120** |

**УЗИ**

|  |  |
| --- | --- |
| **правая доля** | **51.8 х 21,2 х 21,1 мм** |
| **левая доля** | **51,1 х 19,9 х 22,5 мм** |
| **перешеек** | **7** |

**V. Диагноз и его обоснование:**

На основании жалоб больной, анамнеза заболевания, исследования заболевшего участка, дифференциального исследования, данных лабораторного и инструментального анализов обоснованный диагноз: диффузно-узловлй токсический зоб II степени, тиреотоксикоз II степени.

**Дифференциальный диагноз**

Изучая целостную картину заболевания (клинические проявления, данные лабораторных и инструментальных исследований), можно предположить следующие заболевания:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Признаки** | **НЦД** | **Миокардит** | **Токсическая аденома** | **Симпт. пациентки (ДУТЗ)** |
| **потливость** | **непостоянная** | **может быть** | **небольшая** | **повышенная** |
| **головные боли** | **характерны** | **могут быть** | **не характерны** | **не выражены** |
| **похудание** | **периодическое** | **не характерны** | **небольшое** | **резкое** |
| **масса тела** | **нормальная** | **нормальная** | **может быть снижена** | **соотв. норме после резкой потери веса** |
| **отёки** | **не характерны** | **характерны** | **не характерны** | **не выражены** |
| **симптом Мари** | **крупный, непостоянный, размашистый** | **не характерен** | **может быть** | **значительно выражен** |
| **увеличение щитовидной железы** | **не характерно** | **не характерно** | **характерно в виде узла** | **диффузно – узловое увеличение** |
| **нервно – психические нарушения** | **выражены** | **не характерны** | **выражены** | **значительно выражены** |
| **одышка** | **не характерна** | **характерна** | **не характерна** | **при физ. нагрузке** |
| **тахикардия** | **непостоянная** | **при физ. нагрузке** | **умер. выражена** | **значит. выражена** |
| **боли в области сердца** | **неинтенсивная** | **тупая, не купир. нитроглицерином** | **не интенсивные** | **не беспокоят** |
| **границы сердца** | **в норме** | **расширены** | **м/б расширены** | **расширены** |
| **тоны сердца** | **в норме** | **ослаблены** | **в норме** | **усилены** |
| **нарушение ритма сердца** | **не характерно** | **чаще экстрасистолы** | **могут быть** | **синусовая тахикардия** |
| **экзофтальм** | **не характерен** | **не характерен** | **характерен** | **выражен** |
| **симптомы тиреотоксикоза** | **не характерны** | **не характерны** | **характерны** | **выражены** |
| **пальпация щитовидной железы** | **без изменений** | **без изменений** | **пальпаторно – плотный узел** | **пальпаторно –диффузное увеличение** |
| **сканирование щитовидной железы** | **без изменений** | **без изменений** | **«горячий узел»** | **диффузное увеличение** |
| **УЗИ щитовидн. железы** | **без изменений** | **без изменений** | **выявление узлов** | **увеличение, признаки ДТЗ** |

**VI. Лечение данного заболевания, общие принципы**

Лечение данного больного: оперативрым путём, удаление части щитовидной железы.

**Показания к операции:**

Показаниями к операции являются: изменения со стороны щитовидной железы, сердечно-соудистой системы, психики больной, невозможность применения медикаментозного лечения всвязи с развивающейся аллергией.

**Противопоказания:**

Противопоказаний нет.

**Подготовка к операции:**

* психопрофилактика.
* гигиенический душ
* смена нательного и постельного белья
* премедикация: Sol. Promedoli 2%-1,0 вм

Sol. Sibazoni 2% - 2,0 вм

**Предоперационный эпикриз**

Больная, \*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\* 1947 г.р. поступила в клинику СибГМУ 25.02.2005, были проведены обследования органов внутренних систем, лабораторные исследования крови мочи, УЗИ щитовидной железы, противопоказаний к операции нет. Предполагаемая операция Hemithyreoidectamia будет проводиться под местной анестезией. Больная с операцией согласна.

**Оперативное лечение:**

Операция была проведена 02.03.2005 г в 10:05.

**Анестезия:** инфильтрационная анестестезия по методу Вишневского-Sol. Novocaini 0,5 % до появления «лимонной корочки»

**Положение больной:** на спине, под лопатками валик, голова слегка откинута назад.

**Обработка операционного поля:** область шеи и верхняя часть груди обрабатывается спиртовым раствором йода 5 % , 2 раза, затем его избыток удаляется 96 % спиртом.

Техника операции: операционный доступ выполняется по нижней складке шеи, делается линейный разрез длинной 8 см, послойно рассекаются кожа, подкожно-жировая клетчатка, фасция. По ходу разреза выполняется остановка кровотечений из мелких сосудов с помощью метода диатермии.

Затем обнажаются, m. Sternohyoidei, m. Sternothyroidei, m.Omohyoidey покрывающие щитовидную железу спереди. Далее происходит выделение щитовидной железы и наложение лигатур на кровоснабжающие её артерии, освобождение левой доли железы от фасциальной капсулы, а внутреннюю капсулу оставляют. Далее производят отсечение доли железы со стороны трахеи, но оставляют небольшую её часть. После удаления доли рана была санирована Sol. Furacilini (1:5000) и послойно ушита. На кожу были наложены узловые швы на расстоянии 1 см друг от друга, вставлены 2 резиновых дренажа. На рану была наложена асептическая повязка.

Куратор: \*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Дневник**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| дата | t, пульс, АД. | дневник |
| 01.03.05 | t - 36,6  Ps - 90  АД – 145/100 | состояние больной удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, кожные покровы телесного цвета, язык не обложен, дыхание везикулярное, перкуторный звук легочной, тоны сердца ясные, живот участвует в акте дыхания равномерно. При внешнем осмотре обе доли видны и подвижны при глотании |
| 02.03.05 | t – 36,7  Ps – 100  Ад – 150/110 | Сегодня больной будет проведено оперативное лечение, состояние больной удовлетворительное, настроение хорошее, больной проведена предоперационная подготовка к операции, и проведена премедикация в/м Промедола 2% 1 мл |
| 03.03.05 | t – 37,3  Ps – 96  АД – 140/100 | Состояние больной средней тяжести. Жалобы на боли в ране. Повязка чистая , сухая. Со стороны сердечно сосудистой , дыхательной, пищеварительной, мочеполовой костно-мышечной систем патологий не наблюдается. |
| 04.03.05 | t – 37,1  Ps – 85  АД – 140/110 | Состояние больной удовлетворительное, аппетит хороший. Жалобы на боли в ране. Повязка чистая , сухая. Со стороны сердечно сосудистой , дыхательной, пищеварительной, мочеполовой костно-мышечной систем патологий не наблюдается. |
| 05.03.05 | t – 36,8  Ps – 89  АД – 130/90 | Состояние больной удовлетворительное. Боли в ране беспокоят меньше. Края раны слегка припухлые. При пальпации умеренно болезненные. Признаки раневой инфекции отсутствуют. Повязка чистая , сухая. |
| 06.03.05 | t – 336?  Ps – 90  Ад – 140/100 | Состояние больной удовлетворительное. Боли в ране беспокоят меньше. Других жалоб нет. Повязка чистая , сухая. Рана зажила первичным натяжением. Послеоперационных осложнений нет. Больная подготовлена к выписке. |

Куратор: \*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Выписной эпикриз.**

\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\* поступила в КОХ СибГМУ 25 февраля 2005г. с жалобами на :

* Эмоциональную лабильность
* Потливость
* Чувство жара в области лица
* Суетливость
* Резкое снижение веса

На основании жалоб больной, данных анамнеза, объективного обследования, данных параклинических исследований был поставлен клинический диагноз:

**Основное заболевание:** диффузно – узловой токсический зоб

II ст., тиреотоксикоз II ст.

**Осложнения основного заболевания:** нет

**Сопутствующие заболевания:** гипертоническая болезнь II ст., мастит

02.03.2005г. пациенту была проведена операция hemithyreoidectamia под местной анестезией по Вишневскому. Операция прошла успешно. В послеоперационном периоде отмечались боли умеренной интенсивности в области операционной раны. Рана была чистая, зажила первичным натяжением. Послеоперационных осложнений нет. 06.03.05 больная выписана в удовлетворительном состоянии. Рекомендации лечащего врача:

1. Наблюдение у хирурга и эндокринолога по месту жительства
2. уход за послеоперационным рубцом
3. Лечение сопутствующих заболеваний

Куратор: \*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**УИРС**

**Эмбриология.**

У зародыша щитовидная железа представляет собой выпячивание дна глоточного кармана. Удлиняясь книзу, она образует ductus thyreoglossus, преобретая двудольную структуру. В редких случаях одна или обе доли щитовидной железы не развиваются. При остановке миграции эмбриональной ткани возможно образование так называемой "язычной щитовидной железы". Известны случаи, когда участки тиреоидной ткани локализуются и в других местах по ходу трахеи. Иногда они инфицируются или подвергаются злокачественному перерождению. Зародышевая тиреоидная ткань обладает свойством перемещаться вслед за вилочковой железой в грудную клетку, где спустя десятилетия способна дать начало загрудинному зобу со сдавлением трахеи или возвратного гортанного нерва.

**Гистология**

Микроскопически ткань щитовидной железы состоит преимущественно из сферических тиреоидных фолликулов. В норме каждый фолликул представляет собой один слой кубовидных клеток, окружающих полость, заполненную вязкой гомогенной массой - коллоидом. В состоянии повышенной функции фолликулярные клетки приобретают цилиндрическую форму, а в условиях гипофункции уплощаются. Между фолликулами располагаются кровеносные капилляры и нервные окончания, непосредственно контактирующие с наружной поверхностью фолликулов. Апикальная (обращенная к заполненной коллоидом полости) поверхность каждой фолликулярной клетки (тиреоцита) снабжена микроворсинками, проникающими в коллоид.

Щитовидная железа взрослого человека содержит и парафолликулярные или К-клеткй в межфолликулярной соединительной ткани, которые вырабатывают пептидный гормон - кальцитонин. Они отличаются от фолликулярного эпителия большим числом митохондрий и присутствием электронно-плотных гранул.

**Анатомия**

По форме щитовидная железа напоминает бабочку. Она расположена перед трахеей, непосредственно под щитовидным хрящом гортани. В ней различают две боковые доли, расположенные по обе стороны трахеи, связанные между собой перешейком. Вес щитовидной железы колеблется между 25 и 35 г. У новорожденного ребенка она весит только 1-2 г. В период пубертатного развития она быстро нарастает, а в возрасте старше 50 лет наступает ее медленное обратное развитие. Боковые доли щитовидной железы задней поверхностью прилегают к трахее, гортани, глотке и пищеводу. За задне-боковыми поверхностями боковых долей щитовидной железы находятся сосудисто-нервные пучки шеи. Сонные артерии проходят по продольным бороздкам, образованным по задней поверхности боковых долей щитовидной железы. Форма боковых долей железы яйцевидная с верхушкой, направленной кверху.

Размеры доли: в длину 6- 8 см, в ширину 2-4 см, в толщину 1,5-2,5 см. Каждая доля имеет по два полюса - верхний и нижний. Краниальные полюсы достигают середины щитовидного хряща, а нижние - VI кольцевидного хряща трахеи или отстоят на 2-3 см над ключицей. Перешеек лежит на передней поверхности трахеи между II и IV хрящевым кольцом. Нередко он достаточно широк и покрывает перстневидный хрящ. В 1-2% случаев перешеек может отсутствовать. В зависимости от устройства фасций шеи (по Шевкуненко) шитовидная железа покрывается висцеральным и париетальным листком IV шейной фасции. Висцеральный листок ее некоторыми авторами считается собственной капсулой щитовидной железы. Эта капсула состоит из более рыхлой соединительной ткани, сросшейся с железой и образующей перегородки, разделяющие паренхиму железы на дольки. Париетальный листок фасции образует поверхностную оболочку железы, которую легко отделить от нее.

**Физиология**

Предшественником Т4 и Тз является аминокислота L-тирозин. Присоединение йода к фенольному кольцу тирозина обеспечивает образование моно- или дийодтирозинов. Если к тирозину с помощью эфирной связи присоединяется второе фенольное кольцо, то образуется тиронин. К каждому из двух или сразу к обоим фенольным кольцам тиронина может примкнуть один или два атома йода в мета-положении по отношению к аминокислотному остатку. Т4 представляет собой 3,5,3,5-тетрайодтиронин, а Тз - 3,5,3-трийодтиронин, т. е. содержит меньше на один атом йода в "наружном" (лишенном аминокислотной группировки) кольце. Значительная гибкость пространственной структуры молекулы тиреоидных гормонов, определяемой поворотом обоих колец тиронина по отношению к аланиновой части, играет существенную роль во взаимодействии этих гормонов со связывающими белками плазмы крови и клеточными рецепторами. Основным природным источником йода служат морские продукты. Миниальная суточная потребность в йоде (в пересчете на йодид) для человека - около 80 мкг, но в отдельных местностях, где с профилактической целью примеряется йодированная соль, потребление иодида может достигать 500 мкг в сутки. Содержание иодида определяется не только тем его количеством, которое поступает из желудочно-кишечного тракта, но и "утечкой" из щитовидной железы (в форме около 100 мкг в сутки), а также периферическим дейодированием йодтиронинов.

Щитовидная железа обладает способностью концентрировать йодид из плазмы крови. Аналогичной способностью обладают и другие ткани, например, лизистая желудка и слюнные железы. Процесс переноса иодида в фолликуляр-эпителий энергозависим, насыщаем и осуществляется сопряженно с обратной транспортировкой натрия мембранной натрий-калий-аденозинтрифосфатазой (АТФазой). Система перемещения иодида не строго специфична и обусловливает доставку в клетку ряда других анионов (перхлорат, пертехнетат и тиоцианат), которые являются конкурентными ингибиторами процесса накопления йодида в щитовидной железе.

Как уже отмечалось, помимо йода, составной частью тиреоидных гормонов является тиронин, образующийся в недрах молекулы белка - тиреоглобулина. го синтез происходит в тиреоцитах. На долю тиреоглобулина приходится 75% сего содержащегося и 50% синтезирующегося в каждый данный момент белка щитовидной железе.

Йодид, попавший внутрь клетки, окисляется и ковалентно присоединяется к остаткам тирозина в молекуле тиреоглобулина. Как окисление, так и йодирование тирозильных остатков катализируются присутствующей в клетке пероксидазой. Хотя активная форма йода, йодирующая белок, точно неизвестна, но прежде чем произойдет такое йодирование (то есть процесс органификации йода) должна образоваться перекись водорода. Йодированию подвергаются как тирозильные, так и монойодтирозильные остатки в молекуле тиреоглобулина. На этот процесс влияет природа рядом расположенных аминокислот, а также третичная конформация тиреоглобулина. Пероксидаза представляет собой мембранно-связанный ферментный комплекс, простетическую группу которого образует гем. Гематиновая группировка абсолютно необходима для проявления активности фермента.

Молекулярная масса зрелого тиреоглобулина 660 000. Он обладает, по-видимому, уникальной третичной структурой, способствующей конденсации йодтирозильных остатков. Действительно, содержание тирозина в этом белке мало отличается от такового в других белках, причем йодирование тирозильных остатков может происходить в любом из них. Однако реакция конденсации осуществляется с достаточно высокой эффективностью, вероятно, только в тиреоглобулине.

Последовательность синтеза тиреоглобулина в фолликулярной клетке щитовидной железы происходит так. Весь процесс направлен в одну сторону: от базальной мембраны к апикальной и далее - в коллоидное пространство. Образование свободных тиреоидных гормонов и поступление их в кровь предполагает существование и обратного процесса. Последний складывается из ряда этапов. Вначале содержащийся в коллоиде тиреоглобулин захватывается отростками микроворсинок апикальной мембраны, образующими пузырьки пиноцитоза. Они перемещаются в цитоплазму фолликулярной клетки, где их называют коллоидными каплями. В свою очередь они сплавляются с микросомами, образуя фаголизосомы, и в их составе мигрируют к базальной клеточной мембране. В ходе этого процесса происходит протеолиз тиреоглобулина, во время которого образуются Т4 и Тз. Последние диффундируют из фолликулярной клетки в кровь. В самой клетке происходит также частичное дейодирование Т4 с образованней Т3. В кровь попадает и некоторая часть йодтирозинов, йода и небольшое количество тиреоглобулина. Последнее обстоятельство имеет существенное значение для осмысливания патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, для которых характерно присутствие в крови антител к тирео-глобулину. В отличие от прежних представлений, согласно которым образование таких аутоантител связывали с повреждением тиреоидной ткани и попаданием тиреоглобулина в кровь, в настоящее время доказано, что тиреоглобулин поступает туда и в норме.

В процессе внутриклеточного протеолиза тиреоглобулина в цитоплазму фолликулярной клетки проникают не только йодтиронины, но и содержащиеся в белке в большом количестве йодтирозины. Однако в отличие от Т4 и Тз они быстро дейодируются ферментом, присутствующим в микросомной фракции, с образованием йодида. Большая часть последнего подвергается в щитовидной железе утилизации, но некоторое его количество все же выходит из клетки в кровь. Дейодирование йодтирозинов обеспечивает в 2-3 раза больше йодида для нового синтеза тиреоидных гормонов, чем транспортировка этого аниона из плазмы крови в щитовидную железу, и поэтому играет основную роль в поддержании синтеза йодтиронинов.

За сутки щитовидная железа продуцирует примерно 80-100 мкг Т4. Период полужизни этого соединения в крови составляет 6-7 дней. Ежесуточно в организме распадается около 10% секретируемого Т4. Скорость его деградации, как и Тз, зависит от их связывания с белками сыворотки и тканей. В нормальных условиях более 99,95% присутствующего в крови Т4 и более 99,5% Тз связано с белками плазмы. Последние выступают в роли буфера уровня свободных тиреоидных гормонов и одновременно служат как бы местом их хранения. На распределение Т4 и Т3 среди различных связывающих белков влияют рН и ионный состав плазмы.

Тиреоидные гормоны обладают широким спектром действия, но больше всего их влияние сказывается на клеточном ядре. Они могут непосредственно воздействовать и на процессы, протекающие в митохондриях, а также в клеточной мембране. У млекопитающих и человека тиреоидные гормоны особенно важны для развития ЦНС и для роста организма в целом. Давно известно стимулирующее действие этих гормонов на скорость потребления кислорода (калоригенный эффект) всем организмом, а также отдельными тканями и субклеточными фракциями. Существенную роль в механизме физиологического калоригенного эффекта Т4 и Тз может играть стимуляция синтеза таких ферментых белков, которые в процессе своего функционирования используют энергию аденозинтрифосфата (АТФ), например, чувствительной к оубаину мембранной натрий-калий-АТФ-азы, препятствующей внутриклеточному накоплению ионов натрия. Тиреоидные гормоны в сочетании с адреналином и инсулином способны непосредственно повышать захват кальция клетками и увеличивать концентрацию в них циклической аденозинмонофосфорной кислоты МФ), а также транспорт аминокислот и сахаров через клеточную мембрану.

Особую роль играют тиреоидные гормоны в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Тахикардия при тиреотоксикозе и брадикардия при гипотиреозе характерные признаки нарушения тиреоидного статуса. Эти (равно как многие другие) проявления заболеваний щитовидной железы долгое время относили за счет повышения симпатического тонуса под действием тиреоидных гормонов. Однако в настоящее время доказано, что избыточное содержание последних в организме приводит к снижению синтеза адреналина и норадреналина в надпочечниках и уменьшению концентрации катехоламинов в крови. При гипотиреозе концентрация катехоламинов возрастает. Не получили подтверждения и данные о замедлении деградации катехоламинов в условиях избыточного содержания тиреоидных гормонов в организме. Вероятнее всего, что за счет непосредственного (без участия адренергических механизмов) действия тиреоидных гормонов на ткани меняется чувствительность последних к катехоламинам и медиаторам парасимпатических влияний. Действительно, при гипотиреозе описано увеличение числа b-адренорецепторов в ряде тканей (в том числе сердце). Механизмы проникновения тиреоидных гормонов в клетки изучены недостаточно. Независимо от того, имеет ли здесь место пассивная диффузия или активный транспорт, эти гормоны проникают в клетки-"мишени" достаточно быстро.

Регуляция секреции Т4 и Т3 может осуществляться не только ТТГ гипофиза, но и другими факторами, в частности, концентрацией йодида. Однако главным регулятором активности щитовидной железы служит все-таки ТТГ, секреция которого находится под двойным контролем: со стороны гипоталамического ТРГ и периферических тиреоидных гормонов. В случае повышения концентрации последних реакция ТТГ на ТРГ подавляется. Секреция ТТГ тормозится не только Т3 и Т4, но и гипоталамическими факторами - соматостатином и дофамином. Взаимодействие всех этих факторов и определяет весьма тонкую физиологическую регуляцию тиреоидной функции в соответствии с меняющимися потребностями организма.

Гипофизарная секреция ТТГ очень чувствительна к изменениям концентрации Т4 и Тз в сыворотке крови. Снижение или повышение этой концентрации даже на 15-20% приводит к реципрокным сдвигам в секреции ТТГ и его реакции на экзогенный ТРГ. Вероятно, именно поэтому снижение уровня Т3 (при сохранении нормальной концентрации Т4 в сыворотке), регистрируемое при тяжелых нетиреоидных заболеваниях, редко приводит к повышению секреции ТТГ.

Гипоталамический стимулятор секреции ТТГ - тиреолиберин (трипептид пироглютамилгистидилпролинамид) - в наибольшей концентрации присутствует в срединном возвышении и аркуатном ядре. Однако он обнаруживается и в других участках мозга, а также в желудочно-кишечном тракте и панкреатических островках, где его функция мало изучена. Подобно другим пептидным гормонам ТРГ взаимодействует с мембранными рецепторами питуицитов. Их число уменьшается не только под действием тиреоидных гормонов, но и при повышении уровня самого ТРГ ("снижающая регуляция"). Экзогенный ТРГ стимулирует секрецию не только ТТГ, но и пролактина, а у некоторых больных акромегалией и хроническими нарушениями функций печени и почек, и образование гормона роста. Однако роль ТРГ в физиологической регуляции секреции этих гормонов не установлена. Время полужизни экзогенного ТРГ в сыворотке человека весьма невелико - 4-5 мин. Тиреоидные гормоны, вероятно, не влияют на его секрецию, но проблема регуляции последней остается практически неизученной.

Помимо тормозного влияния соматостатина и дофамина на секрецию ТТГ, он модулируется рядом стероидных гормонов. Так, эстрогены и оральные контрацептивы увеличивают реакцию ТТГ на ТРГ (возможно, за счет повышения числа рецепторов ТРГ на мембране клеток передней доли гипофиза), ограничивают тормозное действие дофаминергических средств и тиреоидных гормонов. Фармакологические дозы глюкокортикоидов снижают базальную секрецию ТТГ, его реакцию на ТРГ и подъем его уровня в вечерние часы суток. Однако физиологическое значение всех этих модуляторов секреции ТТГ неизвестно.

**Диффузно-узловой токсический зоб**

Диффузный токсический зоб, или аутоиммунный гипертироз – заболевание, обусловленное избыточной секрецией тироидных гормонов диффузно увеличенной щитовидной железой. Это наиболее частое заболевание, которое проявляется синдромом тиротоксикоза и на долю которого приходится до 80% всех его случаев.

В литературе довольно часто используют как синонимы термины “диффузный токсический зоб” и “тиротоксикоз”, или “гипертироз”. Однако эти понятия неоднозначны. Термин “тиротоксикоз” применим к патологическому состоянию, клинические и биохимические проявления которого связаны с избытком содержания тироидных гормонов в крови. К тиротоксикозу относятся также состояния, при которых имеются клинические и биохимические проявления избыточного содержания тироидных гормонов в крови без учета генеза повышения их уровня. Термин “гипертироз” правомерен в тех случаях, когда высокое содержание тироидных гормонов в крови является следствием повышенной их секреции.

Тиротоксикоз (гипертироз) – синдром, наличие которого связано с повышенным содержанием тироидных гормонов в крови, что встречается при различных заболеваниях или экзогенном избыточном поступлении тироидных гормонов. Тиротоксикоз наблюдается при диффузном токсическом зобе, многоузловом токсическом зобе, тиротоксической аденоме, подостром тироидите (первые 1-2 недели), послеродовом (немом) тироидите, аутоиммунном тироидите (гипертироидная его фаза – ”хаситоксикоз”), тироидите, развившимся после экспозиции ионизирующей радиации, тиротропиноме, синдроме нерегулируемой секреции ТТГ, фолликулярном раке щитовидной железы и его метастазах, эктопированном зобе (струма яичника), избыточном приеме йода (йод-базедова болезнь), трофобластических опухолях, секретирующих хорионический гонадотропин, ятрогенном и “искусственном или условном” тиротоксикозе.

Диффузный токсический зоб чаще встречается у женщин, однако у мужчин это заболевание чаще сочетается с офтальмопатией или претибиальной микседемой. Офтальмопатия и претибиальная микседема встречаются не более чем у 5% лиц с диффузным токсическим зобом.

Этиология и патогенез.

Диффузный токсический зоб – аутоиммунное заболевание и развивается у лиц с наследственной предрасположенностью. По мнению одних авторов, он наследуется аутосомно-рецессивным, по мнению других – аутосомно-доминантным путем. Вероятнее всего имеет место многофакторный (полигенный) тип наследования.

Длительное время к ведущим этиологическим факторам, вызывающим развитие этого заболевания, относили инфекцию и психическую травму. Предполагалось, что влияние ЦНС на повышение функции щитовидной железы опосредуется через гипоталамус и усиление секреции ТТГ. Однако нормальный или сниженный уровень этого гормона в сыворотке крови таких больных и нормальная гистологическая структура передней доли гипофиза (отсутствие гиперплазии тиротрофов) свидетельствуют, что повышенная функция щитовидной железы при этом заболевании обусловлена другим механизмом.

За последние 20-25 лет были получены экспериментальные и клинические данные, показывающие, что диффузный токсический зоб имеет аутоиммунные механизмы развития и относится к болезням, при которых выявляется иммунологическая недостаточность (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тироидит и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, миастения /myasthenia gravis/, ревматические заболевания, хронический гепатит, аутоиммунный орхит, неспецифический язвенный колит и др.). У родственников лиц, страдающих заболеваниями щитовидной железы (диффузный токсический зоб, идиопатическая микседема, аутоиммунный тироидит), при обследовании выявляется повышение титра антител к различным компонентам щитовидной железы, а также антител к другим органоспецифическим антигенам (желудка, надпочечников, яичника и др.) по сравнению с лицами, не страдающими заболеваниями щитовидной железы. Генетические исследования показывают, что если один из монозиготных близнецов болен диффузным токсическим зобом, то для другого риск заболевания составляет 60%; в случае дизиготных пар этот риск равен лишь 9%.

Изучение антигенов гистосовместимости (HLA-антигенов) показало, что чаще всего диффузный токсический зоб сочетается с носительством HLA-B8. F.C. Grumet и соавт. (1974) впервые показали, что у больных с диффузным токсическим зобом ген HLA-B8 встречался почти в 2 раза чаще по сравнению с практически здоровыми лицами. В последующем эти данные были подтверждены и другими исследователями. Изучение локуса D в системе гистосовместимости у больных диффузным токсическим зобом показало, что наличие HLA-Dw3 и HLA-DR3 увеличивает риск заболевания в 3,86 и 5,9 раза соответственно по сравнению с наличием HLA-B8. Исследования последних лет позволили установить наиболее частое сочетание диффузного токсического зоба с генами HLA – DQA1\*0501 (T. Yanagawa и соавт., 1993).

При диффузном токсическом зобе в сочетании с офтальмопатией выявлено увеличение частоты генов HLA-B8, HLA-Cw3 и HLA-DR3. Носительство последнего сопряжено с увеличением относительного риска развития офтальмопатии в 3,8 раза.

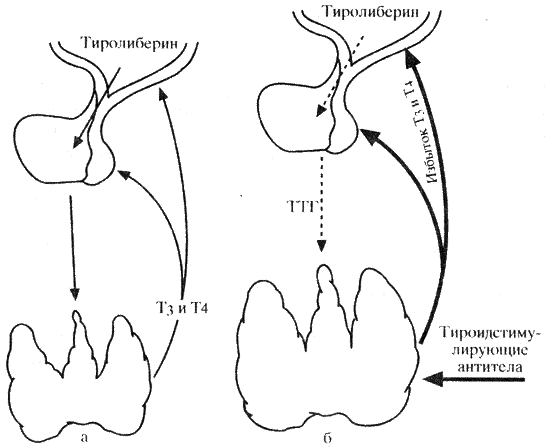
Первой работой, показавшей иммунный генез диффузного токсического зоба, было сообщение Адамса и Пурвеса (1956), которые установили, что у больных с диффузным токсическим зобом в сыворотке крови содержится вещество, способное стимулировать функцию щитовидной железы белых мышей в течение более длительного времени, чем это наблюдается под влиянием ТТГ. За это его действие оно было названо ЛАТС (LATS – long-acting thyroid stimulator). Однако прошло более 5 лет, прежде чем этот факт привлек внимание клиницистов и физиологов и явился толчком к проведению многочисленных исследований по выяснению структуры ЛАТС, механизма его действия и наличия в сыворотке крови при различной патологии щитовидной железы.

Было установлено, что ЛАТС является иммуноглобулином с мол. м.150 кД. Изучение уровня ЛАТС в сыворотке крови больных с диффузным токсическим зобом показало, что повышенный уровень ЛАТС наблюдается лишь у 45-50%, а при сочетании диффузного токсического зоба с экзофтальмом и претибиальной микседемой – у 80-90%. Оказалось, что уровень ЛАТС в сыворотке крови не коррелировал ни с тяжестью тиротоксикоза, ни с выраженностью офтальмопатии. Эти данные позволили усомниться в том, что только один ЛАТС ответствен за развитие диффузного токсического зоба, и стимулировали исследования, результатом которых в свою очередь явились новые методы определения тироидстимулирующих антител (см. ”Диагностика заболеваний щитовидной железы”).

В основе всех существующих методов определения тироидстимулирующих антител лежит их способность комплексироваться с рецептором к ТТГ. Ген рецептора к ТТГ локализуется на 14-й хромосоме (14q31) и кодирует полипептид, состоящий из 764 аминокислот. Апопротеиновый кор рецептора ТТГ имеет мол. м. 84,5 кD. Рецептор ТТГ имеет 7 трансмембранных фрагментов. Внеклеточный фрагмент рецептора способен комплексироваться с ТТГ и тироидстимулирующими антителами. Рецептор ТТГ является гликопротеидом, содержащим 30% углеводов и 10% нейраминовой кислоты, наличие которой необходимо для комплексирования ТТГ с рецептором. Взаимодействие ТТГ с олигосахаридным компонентом рецептора вызывает конформационные изменения гормона, ведущие к транслокации a-субъединицы ТТГ внутрь мембраны с активацией G-белка, активации аденилатциклазы и последующих серий реакций, характерных для действия ТТГ. Кроме того, у человека ТТГ активирует фосфолипазу С рецептора, результатом чего является повышение образования диацилглицерина и инозитолтрифосфата, являющихся также вторичными мессенджерами и принимающими участие в механизмах биологического действия ТТГ.

Механизм действия различных тироидстимулирующих антител и ТТГ на рецептор ТТГ в некоторых аспектах одинаков.

Стимулирующее действие ЛАТС, ЛАТС-протектора, стимулятора щитовидной железы человека опосредуется через повышение образования количества цАМФ и далее путем увеличения биосинтеза и высвобождения тироидных гормонов, т.е. через тот же механизм, который известен для действия ТТГ. Как показали исследования E. Laurent и соавт. (1991), тироидстимулирующие антитела не влияют на активирование фосфолипазы С, а только стимулируют аденилатциклазу и образование цАМФ. Тем не менее исследования на клетках яичника китайского хомячка с рекомбинантным рецептором ТТГ продемонстрировали, что в этих условиях тироидстимулирующие антитела активировали как аденилатциклазу, так и фосфолипазу С (J. Van Sande и соавт., 1992), вызывая такие же конформационные изменения рецептора, как и при действии ТТГ.



**Регуляция функции щитовидной железы в норме (а) и при диффузном токсическом зобе (б).**

Иммуноглобулины, угнетающие связывание ТТГ с рецептором, выявляются у некоторых больных с аутоиммунной (отечной) офтальмопатией при эутироидном и гипотироидном состоянии. В отдельных случаях отсутствует взаимосвязь между уровнем антител к рецептору ТТГ и функциональной активностью щитовидной железы. Это несоответствие между уровнем тироидстимулирующих иммуноглобулинов в крови и функциональным состоянием щитовидной железы, вероятно, можно объяснить наличием иммуноглобулинов, оказывающих как стимулирующее действие на функцию щитовидной железы, так и не обладающих такими свойствами. По этим свойствам антитела к рецептору ТТГ можно разделить на два типа: стимулирующие аденилатциклазу и не стимулирующие, которые, взаимодействуя со щитовидной железой, блокируют рецептор, и такая щитовидная железа становится рефрактерной к действию ТТГ. Такой тип антител (ТТГ-ингибирующий или ТТГ-антагонистический тип) приводит к снижению биосинтеза тироидных гормонов и развитию гипотироза.

При диффузном токсическом зобе и особенно при аутоиммунном тироидите в щитовидной железе выявляется лимфоидная инфильтрация. Лимфоциты и плазматические клетки продуцируют антитела, часть которых взаимодействует с рецептором ТТГ, а возможно, и с другими структурами мембраны и лишь после этого – с рецепторами к ТТГ. Только часть образовавшихся антител попадает в лимфатическое и кровяное русло. Выявляются они различными методами исследования.

Тироидстимулирующие иммуноглобулины принадлежат к классу G. При обработке протеолитическими ферментами этих антител удалось установить, какая часть молекулы отвечает за связывание ТТГ с рецепторами и какая – за стимулирующее действие на щитовидную железу.

К настоящему времени антиген, к которому при диффузном токсическом зобе образуются тироидстимулирующие антитела, не установлен. Однако показано, что образование тироидстимулирующих иммуноглобулинов лимфоцитами, взятыми от больных с диффузным токсическим зобом, стимулируется гомогенатами нормальной щитовидной железы человека.

Таким образом, наличие в сыворотке крови больных различных тироидстимулирующих иммуноглобулинов не объясняет полностью патогенез диффузного токсического зоба. Надо полагать, что в механизме его развития, помимо гуморального иммунитета, большое место занимают нарушения клеточно-опосредованного иммунитета.

Установлено, что при диффузном токсическом зобе значительно снижена супрессорная активность мононуклеарных клеток периферической крови, подобно тому, как это имеет место у больных системной красной волчанкой. У больных аутоиммунным тироидитом и раком щитовидной железы супрессорная функция лимфоцитов не была изменена по сравнению с группой практически здоровых лиц. Сниженная супрессорная функция лимфоцитов у больных с диффузным токсическим зобом не восстанавливается до уровня, наблюдаемого в группе практически здоровых лиц даже после достижения у них эутироидного состояния в результате применения тиростатических препаратов. Эта сниженная активность Т-супрессоров является врожденным специфическим нарушением у лиц, предрасположенных к развитию этого заболевания.

В соответствии с теорией Вольпе (1978), аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тироидит, диффузный токсический зоб) развиваются в организме, имеющем дефект в системе “иммунологического выживания”. В этих условиях выживают и пролиферируют Т-лимфоциты, возникающие в результате спонтанной мутации и обладающие способностью реагировать с органоспецифическими антигенами (антигены щитовидной железы), т.е. появляются морбидные (“запрещенные”) клоны Т-лимфоцитов. Это обусловлено снижением другой субпопуляции Т-лимфоцитов Т-супрессоров, количество которых у больных диффузным токсическим зобом снижено. Некоторые из этих Т-лимфоцитов ведут себя как Т-помощники (хелперы) и, взаимодействуя с В-лимфоцитами, способствуют образованию ими органоспецифических антител. В одном случае такие подтипы Т- и В-лимфоцитов вовлечены в образование иммуноглобулинов, не оказывающих стимулирующего влияния на функцию щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит), в другом – в образование иммуноглобулинов, способных оказывать такое действие (диффузный токсический зоб).

Кроме того, Т-лимфоциты могут непосредственно участвовать в цитотоксических процессах (цитотоксические Т-лимфоциты) или продуцировать низкомолекулярные вещества – лимфокины, опосредующие иммунный ответ, например, фактор, подавляющий миграцию лейкоцитов, секретируемый Т-лимфоцитами при условии повторного контакта их с антигеном, к которому ранее эти лимфоциты были сенсибилизированы. К лимфокинам относятся также и другие специфические белки: интерлейкины, интерферон, фактор некроза опухолей, которые принимают, как показано исследованиями последних лет, непосредственное участие в механизмах иммунного ответа.

Иммуноглобулины сыворотки крови больных с диффузным токсическим зобом и офтальмопатией могут вызывать у экспериментальных животных экзофтальм в отличие от иммуноглобулинов больных, у которых диффузный токсический зоб протекает без офтальмопатии (R. Stienne и соавт., 1976). Эти и другие данные послужили основанием для вывода о том, что диффузный токсический зоб и аутоиммунная (отечная) офтальмопатия являются двумя различными аутоиммунными заболеваниями, которые могут развиваться у одного и того же больного. Кроме того, антиген щитовидной железы больных диффузным токсическим зобом и антиген из ретроорбитальных мыщц больных офтальмопатией в случае применения их в пробе на угнетение (ингибицию) миграции лейкоцитов проявляют себя по-разному.

Образующийся на мембране тироцита комплекс антиген-антитело-комплемент обладает цитотоксическими свойствами, что приводит к повреждению щитовидной железы. Клетки-убийцы (киллеры, К-клетки), взаимодействуя с клетками-мишенями, которые прореагировали с иммуноглобулинами, осуществляют деструкцию этих клеток. Возникает как бы замкнутая патологическая цепная реакция, конечным результатом которой является в одном случае диффузный токсический зоб, в другом – аутоиммунный тироидит. Роль аутоиммунных механизмов в развитии диффузного токсического зоба подтверждается сочетанием заболевания с носительством антигенов HLA-B8 и HLA-Dw3 иHLA-DR3, которые располагаются на шестой хромосоме рядом с геном, отвечающим за иммунореактивность организма.

Проведенные к настоящему времени многочисленные исследования по уточнению механизма патогенеза диффузного токсического зоба позволили получить данные, проливающие свет на патогенез диффузного токсического зоба, которые объясняют лишь отдельные звенья, но не весь механизм образования антител к рецептору ТТГ.

Наличие врожденной недостаточности антигенспецифических Т-супрессоров создает нарушение равновесия между субпопуляциями Т-лимфоцитов и условия, при которых происходит нерегулируемый синтез тироидстимулирующих антител. Этому способствует нарушенная реакция угнетения миграции макрофагов и лимфоцитов, наблюдаемая у больных диффузным токсическим зобом.

A. Weetman и соавт. (1985) cчитают, что первичный дефект имеется в тироцитах, способнх экспрессировать антигены II класса (HLA-DR), активируя таким образом Т-хельперы с последующим образованием тироидстимулирующих антител. Однако не исключено, что экспрессия генов HLA-DR является вторичной в ответ на образование лимфоцитами интерлейкина-2.

Еще в 1974 г. N.K. Jerne и соавт. высказали предположение о том, что первичное наличие антител (иммуноглобулинов) к антигенам щитовидной железы приводит к инициации образования вторичных антител – антиидиотипических антител, которые комплексируются с рецептором ТТГ и оказывают стимулирующее влияние на функцию щитовидной железы. Такие антиидиотипические антитела, комплексируясь с рецептором ТТГ, опосредуют (осуществляют) связывание как ТТГ, так и тироидстимулирующих антител.

Инициации образования антител к рецептору ТТГ могут способствовать некоторые бактерии, в частности, Yersinia enterocolitica, которая обладает способностью специфически комплексироваться с ТТГ (M. Weiss и соавт. 1983). Было показано, что помимо Yersinia enterocolitica, другие бактерии, например, микоплазма (J. Sack и соавт. 1989), также имеют белковую структуру (ТТГ-подобный рецептор), которая способна комплексироваться с ТТГ, что и инициирует образование антител к рецептору ТТГ. Не исключено, что перечисленные бактерии способны взаимодействовать с ТТГ рецептором и инициировать образование соответствующих антител лишь при участии макрофагов и лимфокинов, секретируемых этими макрофагами.

В литературе, посвященной диффузному токсическому зобу, неоднократно подчеркивалась роль психической травмы, эмоционального стресса в развитии заболевания. Многолетние наблюдения позволили В. Г. Баранову (1977) сформулировать представление о нейроциркуляторной дистонии как предстадии диффузного токсического зоба. Нейроциркуляторная или вегетососудистая дистония является самостоятельным заболеванием, имеет ряд симптомов (раздражительность, общую слабость, быструю утомляемость, сердцебиение и др.), которые присутствуют при легком тиротоксикозе. Однако патогенетически это два самостоятельных заболевания. Более того, проведенные в различных странах эпидемиологические исследования не подтверждают того, что эмоциональный стресс может играть этиологическую роль в развитии диффузного токсического зоба.

И все же следует иметь в виду, что при стрессе повышается секреция гормонов мозгового вещества надпочечников (адреналин и норадреналин), которые, как известно, увеличивают скорость синтеза и секреции тироидных гормонов. С другой стороны, стресс активирует гипоталамо-гипофизарную систему, усиливает секрецию кортизола, ТТГ, что может служить триггером – пусковым моментом в механизме развития диффузного токсического зоба. По мнению большинства исследователей, эмоциональный стресс участвует в развитии диффузного токсического зоба путем влияния на иммунную систему организма. Установлено, что эмоциональный стресс приводит к атрофии вилочковой железы, снижает образование антител, уменьшает концентрацию интерферона в сыворотке крови, повышает предрасположенность к инфекционным заболеваниям, увеличивает частоту аутоиммунных заболеваний и рака.

Симпатическая нервная система, имеющая адренергические рецепторы на капиллярах, тесно соприкасающихся с мембранами фолликулов щитовидной железы, может принимать участие в изменении биогенных аминов или изменять отдельные белки, являющиеся компонентами мембраны. В организме с нарушенной иммунной системой такие повторные изменения могут вызывать различные аутоиммунные реакции.

Нельзя исключить роль различных вирусов, которые, взаимодействуя с белками мембраны тироцита и образуя иммунные комплексы, могут стимулировать синтез антител к макрокомплексу “вирус - антитела к нему - мембрана тироцита” или, нарушая структуру белка отдельных участков мембраны, изменяют таким образом ее антигенные свойства. Выше отмечалась роль микоплазмы и Yersinia enterocolitica в инициации образования антител к рецептору ТТГ. И в том, и в другом случае вирус или бактерии являются триггером аутоиммунной реакции.

**Клиническая картина**

Больные с диффузным токсическим зобом предъявляют жалобы на общую слабость, повышенную раздражительность, нервозность и легкую возбудимость, нарушение сна, иногда бессонницу, потливость, плохую переносимость повышенной температуры окружающей среды, сердцебиения, иногда боли в области сердца колющего или сжимающего характера, повышенный аппетит и, несмотря на это, похудание, диарею.

Щитовидная железа диффузно увеличена, но степень ее увеличения часто не соответствует тяжести заболевания. Как правило, у мужчин при выраженной клинической форме диффузного токсического зоба щитовидная железа увеличена незначительно, пальпируется с трудом, так как увеличение происходит в основном за счет боковых долей железы, которые плотно прилегают к трахее. В большинстве случаев железа диффузно увеличена до II-III степени, плотная при пальпации, что может создавать впечатление узлового зоба, особенно при несимметричном ее увеличении. Кровоснабжение железы повышено, и при надавливании на нее фонендоскопом прослушивается систолический шум.

Существует несколько классификаций степени увеличения щитовидной железы. В нашей стране широко применяется классификация, предложенная О.В. Николаевым в 1955 г. и незначительно модифицированная в последующем (О. В. Николаев, 1966). В соответствии с этим различают:

0-щитовидная железа не пальпируется;

I степень – пальпаторно определяется увеличение перешейка щитовидной железы;

II степень – пальпаторно определяются увеличенные боковые доли щитовидной железы;

III степень – визуально определяется увеличение щитовидной железы (“толстая шея”);

IV степень – значительное увеличение щитовидной железы (зоб ясно виден);

V степень – зоб огромных размеров.

I и II степень относят к увеличению щитовидной железы, а III-V степень увеличения щитовидной железы является собственно зобом.

Наряду с этим до последнего времени применялась и классификация, предложенная ВОЗ. В соответствии с этой классификацией различают следующие степени увеличения щитовидной железы: 0-щитовидная железа не пальпируется; Iа-щитовидная железа отчетливо пальпируется, но визуально не определяется; Iб-щитовидная железа пальпируется и определяется визуально в положении с запрокинутой головой; II-щитовидная железа определяется визуально при нормальном положении головы; III- зоб виден на расстоянии; IV- очень большой зоб.

В 1992 г. эта классификация была пересмотрена и предложено различать: 0 – зоб не виден и не пальпируется; I степень – на шее пальпируется образование, соответствующее увеличенной щитовидной железе, смещаемое при глотании, но не видимое при нормальном положении шеи; при этом в щитовидной железе может пальпироваться один или несколько узлов, даже при неувеличенной щитовидной железе; II степень – щитовидная железа пальпируется и отчетливо видна при нормальном положении головы.

Развитие клинических признаков диффузного токсического зоба связано с избыточной секрецией тироидных гормонов и их влиянием на различные органы и ткани, в частности, с повышением образования тепла (калоригенное действие), увеличением потребления кислорода, что отчасти связано с разобщением окислительного фосфорилирования. Большинство эффектов избытка тироидных гормонов опосредуется через симпатическую нервную систему: тахикардия, тремор пальцев рук, языка, всего туловища (симптом телеграфного столба), потливость, раздражительность, чувство беспокойства и страха. Нарушения сердечно-сосудистой деятельности проявляются в виде тахикардии (пульс даже в период ночного сна более 80 в минуту), повышения систолического и снижения диастолического артериального давления (увеличение пульсового давления), приступов мерцательной аритмии, появления ее постоянной формы с развитием сердечной недостаточности. Тоны сердца громкие, на верхушке сердца прослушивается систолический шум. Сосуды кожи расширены (компенсаторная реакция для отдачи тепла), в связи с чем она теплая на ощупь, влажная. Помимо этого, на коже у некоторых больных выявляется витилиго, гиперпигментация складок кожи, особенно в местах трения (шея, поясница, локоть и др.), крапивница, следы расчесов (зуд кожи, особенно при присоединении поражения печени), на коже головы – алопеция (локальное выпадение волос). Сердечно-сосудистые изменения обусловлены действием избытка тироидных гормонов на сердечную мышцу, что приводит к нарушению многих внутриклеточных процессов (разобщение окислительного фосфорилирования и др.), формированию синдрома тиротоксического сердца.

При обследовании на ЭКГ, помимо синусовой тахикардии, может выявляться синусовая аритмия, высокий вольтаж зубцов, ускорение или замедление предсердно-желудочковой проводимости, отрицательный или двухфазный зубец Т, мерцательная аритмия.

У лиц пожилого возраста тиротоксикоз может проявляться исключительно приступами мерцательной аритмии, что представляет определенную трудность для диагностики заболевания. В межприступный период у таких больных общее состояние остается удовлетворительным и число сердечных сокращений может быть в пределах нормы. При этом клинические проявления сердечной недостаточности плохо поддаются лечению препаратами наперстянки. Исследование функции щитовидной железы, определение уровня тироидных гормонов в крови, проведение пробы с тиролиберином или угнетением с Т3 помогает своевременной диагностике диффузного токсического зоба у лиц старшего и пожилого возраста.

Повышенное образование тепла вследствие повышения обмена веществ под влиянием тироидных гормонов приводит к повышению температуры тела: больные отмечают постоянное чувство жара, ночью спят под одной простыней (симптом простыни).

Отмечается повышенный аппетит (у лиц пожилого возраста аппетит может быть снижен), жажда, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, диарея, умеренное увеличение печени, а в некоторых случаях даже незначительно выраженная желтуха. При обследовании выявляются повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови и избыточная задержка сульфобромфталеина. Больные худеют. В тяжелых случаях не только исчезает подкожный жировой слой, но и уменьшается объем мышц. Развивается мышечная слабость как следствие не только изменения мышц (катаболизм белка), но и поражения периферической нервной системы. При этом заболевании выявляется слабость мышц проксимальных отделов конечностей (тиротоксическая миопатия). Сравнительно редко развивается тиротоксический периодический паралич, который может продолжаться от нескольких минут до нескольких часов и даже дней. Более часто это состояние встречается у японских и китайских больных, страдающих диффузным токсическим зобом. В патогенезе его определенная роль отводится снижению концентрации калия в сыворотке крови. Прием препаратов калия иногда приводит к прерыванию этих симптомов и предупреждает появление новых приступов.

Глубокие сухожильные рефлексы повышены, выявляются тремор вытянутых пальцев рук, гиперкинезия (суетливость), у детей – хореоподобные подергивания. Иногда тремор рук настолько выражен, что больным с трудом удается застегнуть пуговицы, изменяется почерк и характерен симптом “блюдца” (при нахождении в руке пустой чашки на блюдце издается дребезжащий звук как результат мелкого тремора кистей рук).

Под влиянием тироидных гормонов наблюдаются изменения в костной системе. У детей происходит ускорение роста. Катаболическое действие гормонов приводит к потере белка костной ткани (матрица кости), что проявляется остеопорозом. Боли в области спины и в костях имеют “остеопоротическое” происхождение.

Нарушения функции ЦНС проявляются раздражительностью, беспокойством, повышенной возбудимостью, лабильностью настроения, потерей способности концентрировать внимание (больной переключается с одной мысли на другую), расстройства сна, иногда депрессия и даже психические реакции. Истинные психозы встречаются редко.

Нарушения функции половых желез проявляются в виде олиго- или аменореи, снижением фертильности. У мужчин появляется гинекомастия как следствие нарушения обмена половых гормонов в печени и изменения соотношения эстрогенов и андрогенов. Снижаются либидо и потенция. Кроме того, проведенные исследования (М.И. Балаболкин и Т.В Мохорт, 1983) показали, что у больных диффузным токсическим зобом имеется гиперпролактинемия, которая коррелирует с нарушениями функции половых желез.

Жажда и полиурия могут быть симптомами диабета в том случае, если у больного до заболевания была нарушена толерантность к глюкозе, а избыток тироидных гормонов способствует декомпенсации углеводного обмена вплоть до развития явного сахарного диабета.

При диффузном токсическом зобе в большинстве случаев имеются характерные изменения (блеск глаз и др.) со стороны глаз. Глазные щели расширены, что создает впечатление гневного, удивленного или испуганного взгляда. Широко расширенные глазные щели часто создают впечатление наличия экзофтальма. Однако экзофтальм характерен для офтальмопатии, которая нередко сочетается с диффузным токсическим зобом. Характерно редкое мигание (симптом Штельвага), пигментация век (симптом Еллинека), как правило, при длительном и тяжелом течении заболевания.

При взгляде вниз между верхним веком и радужной оболочкой появляется участок склеры (симптом Грефе). При взгляде вверх также обнаруживается участок склеры между нижним веком и радужкой (симптом Кохера). Нарушение конвергенции глазных яблок (симптом Мебиуса). При взгляде прямо иногда выявляется полоска склеры между верхним веком и радужной оболочкой (симптом Дельримпля). Развитие этих симптомов связано с усилением тонуса гладких мышечных волокон, участвующих в поднимании верхнего века, которые иннервируются симпатической нервной системой.

Аутоиммунная офтальмопатия – самостоятельное аутоиммунное заболевание, представляющее собой комплексное поражение тканей орбиты и сопровождающееся инфильтрацией, отеком и пролиферацией ретробульбарных мышц, клетчатки и соединительной ткани. В течение десятков лет офтальмопатия описывалась под названием отечного экзофтальма, злокачественного экзофтальма, нейродистрофического экзофтальма, орбитопатии, эндокринного экзофтальма, тиротоксического экзофтальма и др. Различные приведенные названия отражают попытку связать патогенез офтальмопатии с перечисленными состояниями. Лишь в последние годы удалось получить убедительные доказательства в пользу аутоиммунного генеза офтальмопатии. Аутоиммунная офтальмопатия может встречаться как самостоятельное, независимое от тиротоксикоза заболевание, в сочетании с диффузным токсическим зобом или с претибиальной микседемой. Описаны многочисленные сочетания аутоиммунной офтальмопатии с аутоиммунным тироидитом, протекающим с нормальной или пониженной функцией щитовидной железы. По данным различных авторов, частота аутоиммунной офтальмопатии в сочетании с диффузным токсическим зобом составляет от 5 до 20%. Применение для диагностики аутоиммунной офтальмопатии УЗИ, компьютерной или МР-томографии показало, что аутоиммунная офтальмопатия в различной степени ее проявления встречается более часто, чем считалось раньше, и ее распространенность составляет до 40-50% у больных, страдающих диффузным токсическим зобом.

Аутоиммунная офтальмопатия чаще встречается у мужчин, причем у лиц белой расы она встречается, по данным различных авторов, в 4-6 раз чаще, чем у азиатских индейцев, проживающих в тех же районах. Показано, что использование радиоактивного йода для лечения диффузного токсического зоба удваивает частоту развития аутоиммунной офтальмопатии, в то время как хирургическое лечение или медикаментозная терапия диффузного токсического зоба не являются факторами риска развития аутоиммунной офтальмопатии. Аутоиммунную офтальмопатию следует отличать от глазных симптомов, описанных выше и являющихся частью синдрома тиротоксикоза.

Характерным для аутоиммунной офтальмопатии является наличие экзофтальма и кроме этого больные предъявляют характерные жалобы на боли в глазных яблоках, ощущение “песка в глазах”, слезотечение, светобоязнь. Постоянно выявляются отечность век, инъекция сосудов склеры и новообразование сосудов (плохой прогностический признак). Как правило, экзофтальм при аутоиммунной офтальмопатии несколько асимметричный, может быть односторонним, сочетается с отеком, инфильтрацией век и конъюнктивитом. Отсутствует параллелизм в течении диффузного токсического зоба и офтальмопатии.

В норме протрузия глазного яблока составляет 16-19 мм. Различают три степени офтальмопатии, при которых протрузия глазного яблока увеличивается на 3-4 мм, 5-7 мм и свыше 8 мм соответственно. Американская ассоциация по заболеваниям щитовидной железы предлагает изменения глаз при диффузном токсическом зобе подразделять на следующие классы: “0” – отсутствие каких- либо изменений; 1-й класс – только ретракция верхнего века, которая достаточно выражена при наличии тиротоксикоза и спонтанно исчезает при эутироидном состоянии; 2-й класс – к указанным выше изменениям присоединяется отек мягких тканей (периорбитальный отек), иногда с отеком и покраснением конъюнктивы; 3-й класс – к перечисленным симптомам присоединяется экзофтальм и протрузия глазного яблока увеличивается на 3-4 мм; 4-й класс – увеличение протрузии глазного яблока на 5-7 мм по сравнению с нормой и вовлечение в воспалительный патологический процесс глазных мышц; 5-й класс – из-за выраженного экзофтальма в патологический процесс вовлекается роговица (кератит); 6-й класс – из-за изменений на глазном дне и вовлечения в процесс зрительного нерва наблюдается снижение остроты зрения.

Таким образом, в последней классификации к собственно офтальмопатии следует отнести классы 3-6, тогда как классы 0-2 следует относить к глазным симптомам тиротоксикоза.

При значительной офтальмопатии (III степени) глазные яблоки выступают из орбит, веки и конъюнктива отечны, воспалены, развивается кератит вследствие постоянного высыхания роговицы и ее изъязвления, что может приводить к развитию “бельма” и снижению зрения вплоть до полной слепоты.

Изменения при аутоиммунной офтальмопатии преимущественно наблюдаются в мышцах глазницы, а также в слезных железах и ретробульбарной жировой клетчатке. Вовлекаются в патологических процесс все структурные элементы орбиты. Выявляется местная лимфатическая инфильтрация и интерстициальный отек, особенно мышц, объем которых увеличивается в 7-10 раз по сравнению с нормой. Увеличение вследствие этого объема орбиты приводит к появлению экзофтальма. Изменения в начальном периоде развития офтальмопатии характеризуются преимущественно явлениями инфильтрации перечисленных тканей, а при длительном течении аутоиммунной офтальмопатии в пораженных тканях развиваются уже необратимые явления фиброза. Последний приводит к ограничению движений глазного яблока, прогрессированию экзофтальма, ухудшению зрения вследствие венозного застоя в сосудах сетчатки.

Описаны случаи окклюзии центральной вены сетчатки, нейропатия глазного нерва, а также потеря зрения вследствие механического сдавления глазного нерва отечной, увеличенной в объеме ретробульбарной клетчаткой. В.И. Мазуров и др. (1991) при обследовании с помощью компьютерной томографии выявили несколько вариантов патологических изменений в орбите: а) преимущественное увеличение объема глазодвигательных мышц, б) преимущественное увеличение объема ретробульбарной клетчатки, названное ими смешанный тип изменений, при котором выявляется увеличение почти в одинаковой степени и мышц, и клетчатки. Обследование орбит с помощью УЗИ выявляет увеличение протяженности ретробульбарного пространства, утолщение прямых глазодвигательных мышц и увеличение их акустической плотности. Ю.Т. Фишкина (1985) подчеркивает, что основным эхографическим признаком, отличающим стадию фиброза от инфильтративной стадии, является значительное увеличение акустической плотности мышц глаза. Повышенное ретробульбарное давление в результате лимфоидной инфильтрации, накопления жидкости и отека ретроорбитальных и ретробульбарных тканей не только приводит к выталкиванию глазного яблока из глазницы – экзофтальму, но и является причиной сдавления зрительного нерва с потерей зрения и может вызвать тромбоз вен сетчатки. Изменения в глазных мышцах приводят к диплопии.

Аутоиммунные механизмы развития офтальмопатии подтверждены многочисленными исследованиями. В мышцах глаза и ретробульбарной клетчатке имеет место характерная для аутоиммунных процессов инфильтрация CD4+ и CD8+ лимфоцитами и макрофагами. На фибробластах из тканей орбит выявляется экспрессия генов HLA II класса. Аутоактивированные лимфоциты CD4+ и СD8+ с участием макрофагов и различных цитокинов (g-интерферон, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, b-трансформирующий фактор роста, факторы, активирующие рост и функцию фибробластов, и др.) стимулируют местные фибробласты, которые усиливают синтез гликозамингликанов, являющихся гидрофобными структурами, что и способствует мощному отеку и увеличению объема тканей орбиты. Последние способствуют местной гипоксии, которая в свою очередь усиливает синтез гликозаминогликанов.

Роль клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета в развитии аутоиммунной офтальмопатии неодинакова и зависит от профиля секретируемых цитокинов. Методом цепной полимеразной реакции McLachlan и. соавт. (1994) установили наличие 2 типов Т-хелперов в орбитальных тканях при диффузном токсическом зобе. Т-хельперы I типа секретируют g-интерферон, а Т-хельперы II типа – интерлейкин-4 и 5. Интерлейкин-10 в незначительных количествах секретируется Т-хельперами обоих типов. В патогенезе офтальмопатии, по мнению авторов, ключевая роль принадлежит интерлейкину-4, а не g-интерферону.

Пролиферация активированных Т-лимфоцитов стимулирует гуморальный иммунитет и образование антител к мышцам глазницы и фибробластам орбитальных тканей. При офтальмопатии, сочетающейся с диффузным токсическим зобом, в мышцах глаза, эндотелиальных и интерстициальных клетках выявляется экспрессия генов HLA-DR, но преимущественно гена белка-70 температурного шока.

Претибиальная (локальная) микседема является также самостоятельным аутоиммунным заболеванием и встречается при диффузном токсическом зобе значительно реже (не более 4% популяции больных диффузным токсическим зобом), чем аутоиммунная офтальмопатия. Термин претибиальная микседема не соответствует современному взгляду на патогенез и развитие этой патологии. Некоторые авторы обозначают эти поражения кожных покровов как “дермопатия”. С нашей точки зрения, правильнее обозначать такие изменения кожных покровов как “аутоиммунная дермопатия”, которая почти всегда сочетается с наличием офтальмопатии. Как правило, поражается кожа передней поверхности голени, она становится отечной, утолщенной, с выступающими волосяными фолликулами, пурпурно-красного цвета и напоминает кожу апельсина. Действительно, наиболее часто аутоиммунная дермопатия проявляется поражением кожи передней поверхности голени. Однако такие же поражения встречаются на коже тыльной поверхности и пальцах кисти. Поражение часто сопровождается значительной эритемой и зудом. Гистологически в периферическом слое кожи обнаруживаются отек, повышенная инфильтрация мукополисахаридами и избыточное количество муцина, которое как бы “расщепляет” пучки коллагена на отдельные коллагеновые волокна. Иногда аутоиммунная дермопатия, так же как и аутоиммунная офтальмопатия, возникает через 4-20 мес. после лечения диффузного токсического зоба радиоактивным йодом.

а 





б 

#### Офтальмопатия (а) и претибиальная микседема (б) при диффузном токсическом зобе.

Акропатия – характерные изменения (отечность мягких тканей и подлежащих костных тканей в области кистей фаланги пальцев, кости запястья). На рентгенограммах выявляются субпериостальные образования костной ткани, которые выглядят, как пузыри мыльной пены. Эти изменения обычно сочетаются с тиротоксикозом, офтальмопатией и претибиальной микседемой. При отсутствии последних диагноз акропатии затруднителен и в таких случаях необходима дифференциальная диагностика между акромегалией, легочной гипертрофической остеоартропатией. Для подтверждения диагноза акропатии необходимо сканирование пораженной области после внутривенного введения 99mТс-пирофосфата. Вовлеченные в процесс мягкие и костные ткани почти избирательно поглощают, как и участки поражения претибиальной микседемы, указанный изотоп.

В.Г. Баранов (1977) предлагает следующие критерии для оценки степени тяжести тиротоксикоза. Тиротоксикоз I степени сопровождается нерезко выраженной симптоматикой, пульс не более 100 в минуту, основной обмен не превышает +30%, признаков нарушения функции других органов и систем нет. Для тиротоксикоза II степени характерны отчетливо выраженная симптоматика при значительной потере массы тела, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, тахикардия 100-120 в минуту с эпизодами нарушения ритма, основной обмен от +30 до 60%. При тиротоксикозе III степени (висцеропатическая форма, которая без лечения может прогрессировать в кахексическую форму) наблюдаются выраженный дефицит массы тела, тахикардия свыше 120 в минуту, нередко мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, поражение печени, основной обмен превышает +60%.

Большую опасность для жизни представляет тиротоксический криз, который встречается у 0,02 – 0,05% больных и обычно развивается под влиянием провоцирующих факторов. Среди них на первом месте стоит травма (хирургическое вмешательство на щитовидной железе или других органах, грубая пальпация щитовидной железы), непроходимость кишечника, психическая травма, инфаркт миокарда. Диабетический кетоацидоз, эмоциональный стресс, прием избыточного количества йода у лиц, проживающих в условиях йодной недостаточности, интеркуррентные инфекции (часто пневмония), беременность, роды, радиойодтерапия. Тиротоксический криз чаще возникает при диффузном токсическом зобе, чем при других формах тиротоксикоза. Он почти исключительно встречается у женщин с диффузным токсическим зобом, чаще в теплое время года (лето) и в 70% случаев развивается остро.

Основное место в патогенезе тиротоксического криза отводится тироидным гормонам. Выше указывалось, что грубая пальпация, операция на щитовидной железе, психические травмы играют провоцирующую, “запускающую” роль в развитии тиротоксического криза, особенно у нелеченных или нерегулярно принимающих тиростатические препараты больных. Под влиянием перечисленных моментов происходит внутритироидальное высвобождение гормонов и поступление их в кровь. В некоторых случаях тироидные гормоны высвобождаются из связанного с белками (тироксинсвязывающий глобулин и др.) крови состояния под влиянием приема лекарств (салицилаты, клофибрат и др.), которые конкурируют с тироидными гормонами за связь с этими белками, особенно после окончания приема тиростатических препаратов.

В большинстве случаев при тиротоксическом кризе или в начале его развития выявляется повышение содержания Т3 и Т4 в сыворотке крови. Однако нет полной корреляции между уровнем тироидных гормонов в крови и степенью выраженности клинических проявлений тиротоксикоза. Это связано, вероятно, с тем, что внеклеточный уровень тироидных гормонов не соответствует их внутриклеточному содержанию. Установлено, что тироксин в связанной форме с транстиретином комплексируется мембранами клеток и Т4 транспортируется внутрь мембраны, где происходит его конверсия в Т3, а последний поступает лишь после этого во внеклеточное пространство и в кровь или внутрь клеток. Не исключено, что при тиротоксическом кризе блокируется поступление образовавшегося в толще мембраны клетки Т3 в кровь, вследствие чего он далее транспортируется только к ядру и митохондриям клетки.

Избыток тироидных гормонов вызывает усиление катаболизма и ускорение окислительных процессов внутри клетки. Снижается масса тела больного, быстро расходуются источники энергии – уменьшается содержание гликогена и жира в печени. Катаболизм белков мышц сопровождается резкой мышечной слабостью. Повышение окислительных процессов на периферии (окисление жиров, углеводов и в последнюю очередь белков), с одной стороны, требует постоянного достаточного количества кислорода, а с другой – образуется избыточное количество тепловой энергии, которая вызывает гипертермию, иногда до 400С. Наблюдаемые при этом тахикардия, тахипноэ, повышение систолического объема крови и систолическая артериальная гипертензия являются до известной степени компенсаторными реакциями для удовлетворения повышенной потребности периферических тканей в кислороде и рассредоточения образовавшейся тепловой энергии. Кроме того, тироидные гормоны могут оказывать прямое токсическое влияние на сердечную мышцу.

Эти факторы приводят к развитию сердечно-сосудистой недостаточности и мерцательной аритмии. Избыточное количество тироидных гормонов в крови вызывает нарушения функции ЦНС и желудочно-кишечного тракта.

Диффузный токсический зоб сопровождается повышением скорости обмена кортикостероидов в организме, усилением их распада, выведения и преимущественным образованием менее активных соединений. В результате при этом заболевании развивается относительная надпочечниковая недостаточность, которая усиливается при тиротоксическом кризе.

Кроме того, при тиротоксикозе вообще, а особенно при тиротоксическом кризе наблюдается активирование калликреин-кининовой системы, что проявляется резким повышением содержания брадикинина, кининогена, активности кининаз и других компонентов системы. Эти нарушения приводят к выраженным расстройствам микроциркуляции, развитию необратимой гипотензии и коллапса, которые являются неотъемлемой частью клинической картины финальной стадии тиротоксического криза.

Клиника тиротоксического криза сопровождается резким нарушением функции ряда систем и органов, в частности ЦНС, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, гипоталамо-гипофизарно-надпочесниковой, а также печени и почек. Выражены психическое и двигательное беспокойство вплоть до острого психоза или, наоборот, сонливость (реже), дезориентация и даже коматозное состояние, высокая температура (выше 380С), удушье, боли в области сердца, тахикардия, достигающая 150 в минуту, иногда мерцательная аритмия. У пожилых больных повышение температуры может быть лишь незначительным. Частота сердечных сокращений, как правило, не соответствует повышению температуры, т.е. превышает таковую, наблюдаемую при гипертермии другой этиологии (инфекция и т. п.). Кожа горячая, гиперемирована, влажная от профузного пота, с гиперпигментацией складок. Боли в животе, сопровождающиеся тошнотой, диареей, иногда желтухой и редко картиной острого живота. Часто гепатомегалия, особенно при сердечно-сосудистой недостаточности. Увеличивается минутный объем и происходит перераспределение крови от внутренних органов на периферию для рассредоточения образующейся в избыточном количестве тепловой энергии. Нарушение функции печени может быть следствием такого перераспределения крови. Пульсовое давление и оксигенация венозной крови увеличиваются. Вследствие этого увеличивается клиренс как эндогенных гормонов, так и различных лекарственных препаратов, что необходимо иметь в виду при проведении терапии. При тиротоксическом кризе повышается чувствительность к b-адренергическим агонистам. Указанное диктует необходимость проведения мониторирования показателей сердечно-сосудистой деятельности при лечении тиротоксического криза.

Выраженность психоневрологических симптомов тиротоксического криза имеет и прогностическое значение, так как прогрессирующая спутанность сознания, потеря ориентировки, заторможенность являются предвестниками тиротоксической комы, почти всегда заканчивающейся летально.

Неблагоприятным прогностическим признаком при тиротоксическом кризе служит желтуха, появление которой указывает на угрозу печеночной недостаточности.

Самым опасным осложнением тиротоксического криза является сердечно-сосудистая недостаточность. Дистрофия миокарда и снижение его функциональных резервов, развивающиеся при диффузном токсическом зобе, усугубляются гипоксией, выраженными метаболическими и микроциркуляторными нарушениями в течении тиротоксического криза. В этой связи около половины летальных исходов при тиротоксическом кризе связано с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности.

В период тиротоксического криза наблюдается дальнейшее повышение содержания общего и свободного Т3 и Т4 в сыворотке крови, однако их определение не требуется для подтверждения тиротоксического криза. Большее значение имеет определение функции печени, почек и содержание электролитов в сыворотке крови. Восстановление нормального водно-электролитного баланса в период лечения является обязательным условием успешной терапии тиротоксического криза.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Диагноз диффузного токсического зоба основывается на результатах клинического обследования и подтверждается лабораторными данными. Необходимо отметить, что в поликлинических условиях чаще встречается гипердиагностика диффузного токсического зоба, и нередко среди лиц, поступающих в отделения эндокринологии с таким диагнозом, выявляются больные с неврастенией, нарушениями психики, нейроциркуляторной дистонией. Если у больного с диффузным токсическим зобом кисть теплая и влажная, то у больного неврастенией – холодная, влажная от липкого пота.

Похудание может наблюдаться при обоих состояниях, однако при нейроциркуляторной дистонии, как правило, умеренное снижение веса сопровождается снижением аппетита, при диффузном токсическом зобе аппетит не только не снижен, но повышен. Несмотря на значительно больший прием пищи у больных диффузным токсическим зобом снижение веса прогрессирует. Тахикардия исчезает в покое. В качестве теста для проведения дифференциальной диагностики рекомендуется простая, но реливантная процедура, заключающаяся в следующем. У больного в два часа ночи необходимо посчитать пульс. При нейроциркуляторной дистонии его частота будет ниже 80 ударов в минуту, а у больного диффузным токсическим зобом – свыше 80. Артериальное давление часто пониженное, но может быть в норме и умеренно повышенным. При этом пульсовое давление в обычных пределах, тогда как при диффузном токсичесом зобе повышено. Повышение основного обмена до высоких цифр встречается при диффузном токсическом зобе, причем уровень холестерина в сыворотке крови у этих больных, как правило, снижен, тогда как при неврастении как основной обмен, так и содержание холестерина в сыворотке крови в пределах нормы.

Близкая клиническая симптоматика (помимо диффузного токсического зоба и нейроциркуляторной дистонии – раздражительность, эмоциональная неустойчивость, плохой сон, плаксивость, чувство жара, повышенная плаксивость) имеет место при климактерическом неврозе. Если нейроциркуляторная дистония встречается чаще у лиц молодого возраста, то невроз климактерического периода у лиц после прекращения менструального цикла (обычно 45-50 лет). Вместо характерного снижения массы тела – его повышение. Чувство “жара” не постоянно, а характерные “приливы”, длящиеся несколько секунд или минут и сменяющиеся иногда чувством зябкости. Помимо различия в клинической картине, при лабораторном обследовании выявляется достоверная разница в содержании тироидных гормонов в сыворотке крови.

В некоторых случаях при диффузном токсическом зобе имеется выраженная атрофия мышц, что необходимо дифференцировать от неврологических заболеваний, сопровождающихся миопатией.

Исключительно редко встречается тиротоксический периодический паралич, развивающийся спонтанно и внезапно и сопровождающийся почти полной обездвиженностью. При этом всегда имеет место гипокалиемия. Тиротоксический паралич можно предупредить введением препаратов калия и b-блокаторов.

У лиц пожилого возраста (чаще женщин) диффузный токсический зоб может протекать под маской сердечно-сосудистых заболеваний (тахикардия с признаками сердечной недостаточности, нарушение ритма по типу мерцательной (предсердной) аритмии, которая резистентна к лечению препаратами дигиталиса). Повышенная раздражительность, нервозность и лабильность, столь характерная для лиц сравнительно молодого возраста, у них отсутствует. Чаще имеет место апатия, сонливость, что обычно расценивается как сенильные (возрастные) проявления. Снижение массы тела у больных пожилого возраста наблюдается на фоне сниженного аппетита, что часто диктует необходимость исключения патологии желудочно-кишечного тракта. Гастроскопия и другие исследования, проводимые до компенсации тиротоксикоза, могут способствовать резкому ухудшению состояния больного. Следует иметь в виду, что умеренные клинические признаки тиротоксикоза у пожилых больных могут наблюдаться при раке щитовидной железы и его метастазах. Поэтому при увеличенной щитовидной железе, неоднородности ее строения, выявляемого на УЗИ или сканировании, необходимо также проводить биопсию.

Большое диагностическое значение имеет исследование содержания гормонов щитовидной железы в крови (общий и свободный Т4, Т3, тироксинсвязывающие белки). У больных с диффузным токсическим зобом уровень Т4 и Т3 в сыворотке крови повышен. Необходимо иметь в виду, что увеличение общего тироксина в сыворотке крови еще не является свидетельством повышения функции щитовидной железы. Встречается так называемый синдром повышенного содержания тироксинсвязывающего белка (семейная дисальбуминемичекая гипертироксинемия), для которого характерна высокая концентрация общего Т4 и тироксинсвязывающих белков (преимущественно альбумина) при нормальном показателе свободного Т4, Т3 и ТТГ. Это наследственное заболевание, и у многих родственников таких лиц повышенный уровень Т4 при отсутствии клинических признаков тиротоксикоза сочетается с соответствующим увеличением концентрации тироксинсвязывающих белков. Данная патология наследуется как признак, сцепленный с Х-хромосомой.

Кроме того, повышение уровня Т4 и Т3 в сыворотке крови встречается при синдроме резистентности к тироидным гормонам как доминантный признак, и данная патология связана с нарушением взаимодействия гормона с клеточными рецепторами.

В некоторых случаях выявляется нормальная концентрация Т4 и избыточное содержание Т3 в сыворотке крови – так называемый Т3-токсикоз, клиническая картина которого не отличается от таковой обычного тиротоксикоза.

Необходимо отличать так называемый йод-базедов феномен – состояние, при котором клиническая картина тиротоксикоза развивается в случае применения препаратов йода в больших дозах, в том числе у лиц, находящихся в йоддефицитных районах. Развитие тиротоксикоза в этих случаях связывают с тем, что гиперплазированная щитовидная железа, которая постоянно встречается при йодной недостаточности, продолжает поглощать йод, как и ранее, хотя йодная недостаточность ликвидирована. Это в свою очередь приводит к избыточной секреции тироидных гормонов. Кроме того, нельзя исключить и другую возможность, когда в период йодной недостаточности наряду с диффузной гиперплазией имеются узлы, которые в условиях недостатка йода никак себя не проявляют, а при достаточном количестве йода начинают функционировать автономно, избыточно продуцируя тироидные гормоны.

Для диагностики диффузного токсического зоба широко используются радионуклидные методы исследования. Радиодиагностика выявляет повышенное поглощение радиоактивного йода, так же как и 99mТс. Наряду с определением поглощения радиоактивного йода проводится сканирование щитовидной железы, которое можно сочетать с пробой с трийодтиронином. Угнетение поглощения радиоактивного йода после приема Т3 исключает диагноз диффузного токсического зоба. Проведение пробы с трийодтиронином может привести (особенно у лиц пожилого возраста) к развитию сердечной недостаточности при наличии скрытой ИБС. В настоящее время вместо этого теста широко применяется проба с тиролиберином, которую можно проводить беременным. Нормальный ответ секреции ТТГ на введение тиролиберина исключает диагноз диффузного токсического зоба, тогда как при его наличии повышения уровня ТТГ в сыворотке крови не происходит. При проведении пробы с тиролиберином следует иметь в виду, что некоторые фармакологические препараты (альдактон, сульпирид и др.), не меняя базальный уровень Т4, Т3 и ТТГ в сыворотке крови, резко повышают ответ ТТГ на введение тиролибеина. Это связано с модуляцией рецепторов тиротрофов к тиролибеину или изменением гормонорецепторного взаимодействия Т3 в гипофизе.

Сравнительно редко причиной тиротоксикоза является тиротропинома – аденома передней доли гипофиза, продуцирующая ТТГ. Клиническая картина не отличается от таковой при диффузном токсическом зобе. При обследовании выявляется наряду с повышенными цифрами общего и свободного Т4 и Т3 высокий уровень ТТГ в сыворотке крови, который при диффузном токсическом зобе изредка в норме или чаще снижен.

Для дифференциальной диагностики диффузного токсического зоба и тиротоксической аденомы щитовидной железы необходимо сканирование как до, так и после стимуляции ТТГ. Наличие тироидстимулирующих антител свидетельствует о диффузном токсическом зобе, а отсутствие – о тиротоксической аденоме.

Тиротоксикоз, обычно легкой или средней тяжести, может быть при послеродовом, “безболезненном” или подостром тироидите, при которых низкое или неопределяемое содержание ТТГ в сыворотке крови сочетается с повышенным уровнем тироидных гормонов.

Обязательно необходима дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба и тиротоксической фазы аутоиммунного тироидита. При аутоиммунном тироидите щитовидная железа диффузно увеличенна и при пальпации ощущается неравномерность ее плотности, в то время как при диффузном токсическом зобе она более эластична и одинаковой плотности. Тиротоксикоз при аутоиммунном тироидите легкой или в крайнем случае средней тяжести. Различно и время проявления клинической картины тиротоксикоза. При аутоиммунном тироидите более длителен анамнез, тогда как при диффузном токсическом зобе развернутая клиническая картина проявляется в течение более короткого периода. Однако антитела к тироглобулину и к тироидной пероксидазе выявляются как при диффузном токсическом зобе, так и при аутоиммунном тироидите, для которого характерен гипотироз даже после небольшого периода, в течение которого отмечалась невыраженная картине умеренного тиротоксикоза.

Диагностика аутоиммунной офтальмопатии при отсутствии тиротоксикоза представляет определенные трудности. Антитела к тироглобулину и к тироидной пероксидазе выявляются у 70-75% больных с офтальмопатией, и титр их значительно выше, чем у больных с диффузным токсическим зобом. При одностороннем экзофтальме необходимо исключить опухоль, кисту, эхинококк ретроорбитальной области. Для диагностических целей применяется ультросонография (УЗИ) или компьютерная томография, реже венография.

**Лечение**

Терапия диффузного токсического зоба комплексная. Больной должен получать полноценное питание с достоточным количеством витаминов и микроэлементов. Необходимо восстановить нормальный сон и с этой целью целесообразно использовать различные седативные препараты. При выборе последних следует иметь в виду, что барбитураты ускоряют метаболизм тироксина и, следовательно, такие препараты, как фенобарбитал, помимо седативного эффекта, будут снижать уровень тироидных гормонов в крови.

Для лечения диффузного токсического зоба применяются тиростатические препараты, препараты йода, комбинация седативных препаратов и b-блокаторов, радиоактивный йод, хирургическое вмешательство. При тиротоксикозе легкой степени проводят лечение йодом в сочетании с b-блокаторами и седативными препаратами. Йодиды применяются для предоперационной подготовки по поводу тиротоксикоза, а также вместе с антитироидными препаратами для терапии тиротоксического криза. Традиционно для этой цели используется раствор Люголя или насыщенный раствор йодида калия, который назначают в дозе от 1 до 10 капель в день. Эффект терапевтических доз йодида (180-200 мг в день) проявляется уже через 2-3 недели: снижается уровень Т4 и Т3 в сыворотке крови, повышается реакция ТТГ на введение тиролиберина. Препараты йода тормозят биосинтез тиреоидных гормонов, при этом нарушается способность щитовидной железы поглощать из крови неорганический йод и снижается секреция Т4 и Т3. Кроме того, уменьшается чувствительность железы к стимулирующему действию ТТГ, а при диффузном токсическом зобе – к влиянию тироидстимулирующих антител. Следует иметь в виду, что длительное использование препаратов йода может вести к усилению тиротоксикоза.

В таких случаях целесообразнее применять различные b-блокаторы (индерал, анаприлин, обзидан, атенолол, альпренолол, метопролол) по 40-60 мг в сутки, но доза в случае необходимости может быть увеличена до 100-120 мг в сутки. b-Блокаторы уменьшают силу и частоту сердечных сокращений, блокируют положительный хронотропный и инотропный эффект катехоламинов. За счет замедления синусового ритма, уменьшения и исчезновения экстрасистолии, снижения АД и ударного объема b-блокаторы значительно уменьшают гиперфункцию тиротоксического сердца. Несмотря на отдельные публикации о положительном эффекте b-блокаторов в качестве монотерапии при диффузном токсическом зобе, такая терапия как самостоятельный метод лечения в настоящее время не рекомендуется. При внезапной отмене b-блокаторов могут наблюдаться явления усиления функции симпато-адреналовой системы (тремор, потливость, раздражительность, слабость, сердцебиение), что диктует необходимость постепенной (в течение 3-5 дней) отмены b-блокаторов.

b-Адренергический механизм опосредует только часть сопровождающих тиротоксикоз вегетативных и висцеральных расстройств и прямо не связан с выраженными метаболическими нарушениями (в том числе с расстройствами тканевого дыхания), которые во многом определяют тяжесть состояния. Вместе с тем клиническая практика показала, что фармакодинамический эффект b-блокаторов при тиротоксикозе выражен больше, чем можно было бы ожидать, исходя из представлений о механизме их действия. Как теперь установлено, они уменьшают периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин, благодаря чему уже через 1 ч после введения b-блокаторов концентрация Т3 в крови снижается. Следует иметь в виду, что b-блокаторы и другие симпатолитики не являются средством этиотропного лечения и должны использоваться только как дополнительная патогенетическая терапия. Показано также применение резерпина по 0,1 мг 2-3 раза в день.

Клинический эффект приема йодидов – не только снижение и ликвидация явлений тиротоксикоза, но и уменьшение размеров, плотности и кровоснабжения щитовидной железы. У лиц, ранее лечившихся радиоактивным йодом или подвергавшихся хирургическому вмешательству, при этой терапии могут развиваться даже явления гипотиреоза.

В последние годы значительное распространение получило применение йодидов в виде иподата натрия (ораграфин или телепак), который, помимо прямого ингибирующего влияния на функцию щитовидной железы, снижает скорость образования Т3 из Т4. Препарат назначают в дозе 1 г в день и уже через 10-14 дней может наблюдаться восстановление эутироидного состояния.

Перхлорат калия, который поглощается щитовидной железой и конкурирует с йодом за связывание с йодконцентрирующей системой щитовидной железы и тем самым блокирует поглощение йода щитовидной железой, может применяться в период предоперационной подготовки в суточной дозе 600-800 мг. В настоящее время применяется крайне редко.

Препараты лития в виде карбоната лития в суточной дозе 900-1500 мг с успехом используются для лечения диффузного токсического зоба. Литий стабилизирует мембраны и тем самым снижает стимулирующее действие ТТГ и тироидстимулирующих антител на щитовидную железу, уменьшая высвобождение гормонов из щитовидной железы, что приводит к уменьшению концентрации Т4 и Т3 в сыворотке крови. По скорости снижения клинических проявлений тиротоксикоза препараты лития сравнимы с препаратами йода. В отличие от йода препараты лития снижают скорость метаболизма тироидных гормонов. В этой связи карбонат лития применяется в комбинации с тиростатическими препаратами при необходимости быстро ликвидировать тиротоксикоз, а препараты йода не могут быть использованы из-за высокой к ним чувствительности. Карбонат лития может быть использован при диффузном токсическом зобе в качестве монотерапии. Эутироидное состояние достигается быстро, но через 3-4 месяца щитовидная железа “выскальзывает” из-под влияния ионов лития с рецидивом клинических проявлений тиротоксикоза. Применяя терапевтические дозы препаратов лития, при которых концентрация лития в крови не должна превышать 1 мэкв/л, необходимо иметь в виду возможность появления признаков его токсического действия (тошнота, рвота, нарушение сердечной деятельности, судороги и даже кома). Поэтому лечение карбонатом лития следует проводить под контролем его содержания в крови.

Из методов консервативной терапии широко применяется лечение тиростатическими препаратами, среди которых наиболее распространены производные имидазола (мерказолил, карбимазол, метимазол) и тиоурацила (пропилтиоурацил).

Мерказолил блокирует образование тироидных гормонов на уровне органофикации и взаимодействия моно- и дийодтирозина, а также тормозит йодирование тирозиновых остатков тироглобулина. Пропилтиоурацил ингибирует, как и мерказолил, образование тироидных гормонов путем снижения активности пероксидазы и образования йодтиронинов из йодтирозинов. Кроме того, пропилтиоурацил подавляет монодейодирование тироксина на периферии и его конверсию в Т3. Как известно, дейодирование происходит только в микросомальной фракции клеток, и ферментная система, катализирующая эту реакцию, состоит из дейодиназы-5, дейодирующей Т4 с переходом его в Т3, и дейодиназы-5, дейодирующей Т4 с переходом его в об. Т3. Поэтому эффект действия от использования пропилтиоурацила наступает быстрее, чем при применении мерказолила.

Лечение пропилтиоурацилом начинают с суточной дозы 300-600 мг (по 100-150 мг каждые 6 ч) и по достижении эутироидного состояния (обычно через 2-3 недели) доза препарата снижается до 200-400 мг (обычно на 1/3 от исходной) с постепенным ее уменьшением каждые 2-2,5 недели до поддерживающих доз – 50-100 мг в сутки.

Мерказолил назначают в дозе 40-60 мг (при легком тиротоксикозе – 30 мг). Указанная суточная доза должна быть разделена на 4 приема (каждые 6 ч). Обычно такая доза 2-3,5 нед. приводит к уменьшению симптомов тиротксикоза, масса тела больных увеличивается. С момента наступления эутироидного состояния доза антитироидных препаратов постепенно снижается (мерказолила до 5-10 мг в день). Прием поддерживающих доз антитироидных препаратов продолжается до 1-1,5 лет. Преждевременная отмена препарата приводит к рецидиву тиротоксикоза и необходимости назначать вновь высокие дозы антитироидных препаратов.

При длительном приеме тиростатических препаратов вследствие длительного и значительного (ниже нижней границы нормы) снижения уровня тироидных гормонов в крови и при условии восстановления функции обратной связи (гипофиз-щитовидная железа) усиливается секреция ТТГ, что приводит к стимуляции (гиперплазии) щитовидной железы и увеличению ее размеров (струмогенное действие). Для предупреждения такого действия антитироидных препаратов рекомендуется прием небольших доз тироидных гормонов (0,05-0,1 мкг тироксина в день), причем дозу тироксина подбирают так, чтобы состояние больного оставалось эутироидным.

В ряде публикаций показано, что при комбинированном применении тиростатиков с тироксином cнижается (до 35%) частота рецидивов диффузного токсического зоба по сравнению с больными, у которых терапия в течение 18 месяцев проводилась только тиростатиками. B. McIver и соавт. (1996) обследовали и лечили 111 больных с диффузным токсическим зобом, которые в течение первого месяца получали 40 мг карбимазола (аналог мерказолила), а после рандомизации больных разделили на две группы: монотерапия карбимазолом (первая группа – 52 больных) и комбинированная терапия – карбимазол +L-тироксин (вторая группа – 59 больных). Доза тироксина вначале составляла 100 мкг в сутки, а затем подбиралась индивидуально и поддерживалась на уровне, необходимом для ингибирования секреции ТТГ. В течение 18 месяцев терапии концентрация тироидстимулирующих антител снижалась с 23,4±28,4 до 3,4 ±7,3 ЕД/л (первая группа) и 30,6±35,0 до 5,3±12,1 ЕД/л (вторая группа). У 8 больных первой группы наблюдался рецидив диффузного токсического зоба через 6±4 мес после окончания терапии. У такого же числа больных (8 человек), получавших комбинированную терапию (вторая группа), наблюдался рецидив диффузного токсического зоба через 7±4 мес после окончания терапии. Эти данные убедительно показывают, что комбинированная терапия (карбимазол + тироксин) не снижает частоту рецидива диффузного токсического зоба.

В последние годы были опубликованы сообщения японских авторов об одинаковой терапевтической эффективности малых (10 мг) и больших (40 мг) доз тиростатических препаратов при лечении диффузного токсического зоба. С целью подтверждения этих данных было проведено многоцентровое (15 европейских клиник) исследование, в котором 251 больной получал 10 мг, а 258 больных – 40 мг метимазола. У больных определяли содержание тироидстимулирующих антител, тироидных гормонов, ТТГ и оценивали состояние щитовидной железы. Через 3 недели от начала лечения эутироидное состояние при больших дозах метимазола отмечалось у 65% больных по сравнению с 42% больных, получавших малые дозы препарата. Еще через 3 недели (6 недель от начала лечения) эутироидное состояние наблюдалось у 93 и у 78% соответственно. Через 12 недель от начала терапии клинические признаки тиротоксикоза присутствовали у 0,5% больных, получавших 40 мг, и у 4% больных, получавших 10 мг препарата. Результаты исследования убедительно показали преимущество больших доз тиротстатичеких препаратов в начальной фазе диффузного токсического зоба.

Об эффективности антитироидной терапии можно судить по содержанию общего и свободного Т4 и Т3, количеству тироксинсвязывающих белков. В период лечения необходимо учитывать, что в этих условиях щитовидная железа больше секретирует Т3, чем Т4, поэтому уровень Т4 при эутироидном состоянии может быть даже несколько снижен или находиться на низшей границе нормы. Больные, находящиеся на терапии тиростатиками, должны быть через каждые 3-4 мес обследованы (мониторинг веса, АД, пульс, определение свободного Т4, Т3, тироидстимулирующих антител). После окончания медикаментозного лечения больные должны находиться еще в течение 2-3 лет под диспансерным наблюдением.

В комплексной терапии диффузного токсического зоба показано применение иммуномодуляторов (декарис, Т-активин). Иммуномодуляторы способствуют более быстрой нормализации функции щитовидной железы и восстановлению нарушенной функции иммунной системы. Это положительное влияние более выражено у Т-активина. Под влиянием декариса улучшение показателей иммунной системы наблюдалось лишь у лиц молодого возраста, тогда как у больных старше 60 лет прием декариса сопровождался ухудшением показателей функции иммунной системы. Поэтому Т-активин является препаратом выбора. Его назначают в виде 0,01% раствора в инъекциях по 1 мл в течение 5 дней (подряд или лучше на 1, 3, 5, 7, 11-й день). Курсы лечения повторяются 4-5 раз с интервалами в 3-4 недели. Декарис применяется по 150 мг 5 дней. Повторные курсы проводятся через 2-3 нед 2-4 раза.

Объективным контролем эффективности проводимого лечения (помимо клинической картины) является определение уровня Т3, Т4, тироидстимулирующих антител в крови, и снижение концентрации этих антител является хорошим прогностическим показателем, позволяющим надеяться на успех консервативного лечения. Такие же данные можно получить при проведении пробы с угнетением трийодтиронином или пробы с тиролиберином. Положительные результаты этих проб показывают, что функция щитовидной железы “ускользает” из-под влияния тироидстимулирующих антител (т.е. развивается иммунологическая ремиссия) и нормализуется функция системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. Если, несмотря на длительную антитироидную терапию (1-1,5 года), уровень тироидстимулирующих антител в сыворотке крови не снижается или проба с угнетением Т3 или тиролиберином отрицательная, дальнейшее продолжение консервативной терапии можно считать бесперспективным и рекомендовать в этих случаях хирургическое вмешательство или лечение радиоактивным йодом (по показаниям). Клиническая ремиссия диффузного токсического зоба, которая наступает сравнительно быстро под влиянием лечения антитироидными препаратами, должна перейти в иммунологическую ремиссию. Только в этом случае можно говорить о полном излечении диффузного токсического зоба. В противном случае наблюдаются рецидивы заболевания и необходимость использования альтернативных методов лечения. Длительное время был непонятен механизм воздействия тиростатиков на иммунную систему. Лишь в последние годы были получены данные, проливающие свет на эти вопросы. S. Nagataki и K. Eguchi (1992) и A. Weetman и соавт. (1992) показали, что антитироидные препараты снижают образование интерлейкина-1 и интерлейкина-6 в тироцитах. Оба цитокина участвуют в патогенезе аутоиммунных процессов в щитовидной железе посредством стимуляции интратироидных Т-лимфоцитов и участия в различных воспалительных эффектах в щитовидной железе, а также стимуляции В-лимфоцитов – продуцентов антител. Таким образом, прерывается порочный круг, поддерживающий аутоиммунные и процессы аутоагрессии в щитовидной железе.

Терапия антитироидными препаратами может в некоторых случаях сопровождаться побочными явлениями, к которым относится зуд и кожная сыпь, сравнительно быстро исчезающие при приеме антигистаминных препаратов. Реже встречается гранулоцитопения и даже агранулоцитоз (по данным различных авторов, от 0,02 до 0,3%), при наличии которых проводимое лечение следует прервать и использовать альтернативные методы лечения. Описаны также и другие осложнения медикаментозной терапии (артралгия, холестатический гепатит, некроз печени, невриты и выпадение волос). Некоторые авторы считают, что выпадение волос, умеренная лейкопения и артралгия являются не следствием побочного действия тиростатиков, а симптомами нормализации нарушенной до этого функции щитовидной железы. Перечисленные побочные явления чаще встречаются при применении производных тиоурацила. Производные имидазола (мерказолил, метимазол и карбимазол) являются более безопасными препаратами. Тем не менее больные до начала терапии тиростатиками должны быть предупреждены о возможных побочных явлениях и необходимости проведения общего анализа крови, особенно в период использования максимальных доз препарата, а также немедленно обращаться за медицинской помощью к лечащему врачу при появлении болей в горле или фурункулеза, воспалении слизистых, повышении температуры.

Хирургическое лечение показано при тиротоксикозе тяжелой степени, большом увеличении щитовидной железы, при наличии аллергических и других реакций к антитироидным препаратам, отсутствии эффекта от консервативной терапии, в том числе при тиротоксикозе у детей и беременных. Производится субтотальная субфасциальная резекция щитовидной железы по О.В. Николаеву.

В период подготовки к операции больному проводят антитироидную терапию до возможно максимального снятия симптомов тиротоксикоза. Для предупреждения большой кровопотери во время операции (кровоточивость паренхимы поджелудочной железы) в течение 2 нед. рекомендуется прием препаратов йода, которые не только снижают клинические проявления тиротоксикоза, но и уменьшают кровоснабжение щитовидной железы. Назначение препаратов йода сочетают с b-блокаторами, прием которых необходимо продолжить и в послеоперационном периоде.

Недопустима отмена антитироидной терапии у больных тиротоксикозом. Прежде всего это относится к b-блокаторам, резкая отмена которых особенно опасна у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца, поскольку в таких случаях часто развивается острая ишемия миокарда. Кроме того, возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности у больных тиротоксикозом после резекции щитовидной железы, если предоперационная подготовка включала применение глюкокортикоидов и b-блокаторов. С целью профилактики послеоперационного тиротоксического криза рекомендуется продолжить тиростатическую медикаментозную терапию в течение 7-8 дней после субтотальной резекции щитовидной железы по поводу тиротоксикоза.

После тироидэктомии могут развиваться ранние осложнения (кровотечение, которое может вызвать асфиксию; парез возвратного нерва) и поздние (гипотироз, гипопаратироз). Возможен рецидив диффузного токсического зоба.

Лечение радиоактивным йодом показано в следующих случаях: при отсутствии эффекта от консервативной терапии, проводимой в течение длительного времени, наличии небольшого диффузного увеличения щитовидной железы у больного старше 40 лет; при рецидиве диффузного токсического зоба после хирургического вмешательства; при диффузном токсическом зобе, протекающем с выраженной сердечно-сосудистой недостаточностью, которая не позволяет проводить длительный курс антитироидной терапии или осуществить хирургическое лечение.

Для этих целей используется 131I, причем щитовидная железа больных, подвергающихся этому виду терапии, должна хорошо поглощать радиоактивный йод, что определяется предварительной радиойоддиагностикой. Лечебная доза радиоактивного йода зависит не только от способности железы поглощать йод, но и от ее размеров и массы, которые определяют с помощью сканирования. Проводился сравнительный анализ результатов облучения щитовидной железы 131I в лечебных дозах 6000-7000 рад (грей-Гр) и 3500 Гр. Среди 326 больных, получивших 131I в дозе 7000 Гр, частота гипотироза через 7 лет после лечения составила около 40%, тогда как при дозах 3500 Гр – лишь 8-9%. Большинство исследователей считают, что терапевтические дозы 131I 3000-4000 Гр должны быть оптимальными для большинства больных, тогда как в некоторых случаях (тяжелый тиротоксикоз с проявлениями сердечно-сосудистой недостаточности) эти дозы могут быть увеличены до 5000-6000 Гр.

Лечение диффузного токсического зоба при беременности. Диффузный токсический зоб часто сопровождается нарушением менструального цикла, и беременность при тиротоксикозе средней и тяжелой степени тяжести наступает редко. В случае наличия беременности при лечении возникают дополнительные трудности по сохранению жизни плода, особенно в тех случаях, когда беременность желанна. При неконтролируемом тиротоксикозе большая вероятность спонтанного прерывания беременности. Поэтому лечение необходимо проводить так, чтобы на протяжении всей беременности поддерживалось эутироидное состояние при наименьших дозах антитироидных препаратов.

Применение любых лекарственных препаратов нежелательно в течение I триместра беременности (возможность их тератогенного действия). Поэтому при тиротоксикозе легкой степени антитироидные препараты можно не назначать. Следует подчеркнуть, что беременность сама по себе оказывает положительное влияние на течение диффузного токсического зоба, что проявляется в необходимости снижения дозы или даже отмены антитироидных препаратов в III триместре беременности. В случае необходимости использования тиростатиков предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу, который меньше проходит через плаценту по сравнению с мерказолилом. Однако можно применять и препараты группы имидазола. Лечение тиростатиками проводят максимально низкими дозами и терапию рекомендуется начинать пропилтиоурацилом в суточной дозе 300-450 мг, а мерказолилом (карбимазолом или тиамазолом) в дозе 15-20 мг в день. По достижении эутироидного состояния доза тиростатиков снижается – пропилтиоурацила до 50-150 мг, а мерказолила – до 5-15 мг в день.

При тяжелой форме тиротоксикоза оперативное лечение лучше всего провести во II триместре, так как в I нежелательно из-за возможности спонтанного аборта, а в III триместре – из-за возможности индуцирования преждевременных родов.

Препараты йода для лечения тиротоксикоза при беременности не рекомендуются из-за развития возможности струмы у новорожденного. b-блокаторы можно использовать только в первые месяцы беременности, так как в последующем они способствуют задержке роста плода, вызывают брадикардию.

Особое внимание необходимо уделить послеродовому периоду, когда обычно усиливаются клинические проявления тиротоксикоза. Поэтому медикаментозная терапия не только не должна быть прервана, а наоборот усилена по сравнению с III триместром беременности.

Лечение тиротоксического криза начинают с введения больших доз тиростатических препаратов и желательно пропилтиоурацила в связи с тем, что, помимо блокады биосинтеза гормонов щитовидной железы, препарат оказывает и периферическое действие, уменьшая конверсию Т4 в Т3. Первоначальные дозы составляют 600-800 мг; далее препарат вводят по 300-400 мг каждые 6 ч. Первоначальная ударная доза мерказолила 60-80 мг и далее по 30 мг каждые 6-8 ч. Если больной не может принять препарат per os, его вводят через назогастральный зонд или в свечах по 25 мг каждые 6 ч.

Препараты йода вводят не раньше чем через 1-2 часа после начала лечения тиростатиками; в противном случае происходит накопление йода в щитовидной железе, что после снижения дозы тиростатических препаратов вызывает усиление синтеза тироидных гормонов. Йодистые препараты вводят внутривенно: по 10 мл 10% раствора йодида натрия или по 1 мл раствора Люголя каждые 8 ч либо дают per os по 30-50 капель один раз в день или по 8-10 капель каждые 8 ч. Препараты йода, так же как и тиростатики, блокируют процессы органификации йода, т.е. образование МИТ и ДИТ, а также снижают биосинтез тироглобулина и угнетают реабсорбцию коллоида и последующее высвобождение из него Т3 и Т4.

Водорастворимые препараты глюкокортикоидов (ацетат кортизола, сукцинат гидрокортизона по 200-400 мг в сутки) вводят внутривенно. В случае их отсутствия можно применять дексаметазон по 2-2,5 мг 4 раза в день или эквивалентные дозы других препаратов. Глюкокортикоиды, помимо влияния на сердечно-сосудистую систему, уменьшают периферическую конверсию Т4 в Т3 и высвобождение тироидных гормонов из щитовидной железы.

Для ингибирования активности калликреин-кининовой системы с целью профилактики и терапии тиротоксического криза рекомендуется введение ингибитора протеаз трасилола или контрикала в дозе 40000 ЕД в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия в виде внутривенной инфузии.

Наряду с перечисленными препаратами при тиротоксическом кризе применяются адреноблокаторы и в первую очередь b-адреноблокаторы (индерал, обзидан, анаприлин), которые вводят внутривенно медленно по 1-2 мг каждые 3-4 ч. В случае применения per os доза препарата должна быть увеличена до 20-60 мг каждые 4-8 ч. У больных с наличием (или указанием в анамнезе) симптомов бронхиальной астмы следует применять селективные b-блокаторы – атенолол или метопролол. Помимо влияния на сердечно-сосудистые и психомоторные проявления тиротоксикоза, b-адреноблокаторы снижают конверсию Т4 в Т3. В случае сохранения на фоне проводимой терапии психомоторного возбуждения показано применение седативных средств и препаратом выбора при этом является фенобарбитал, который помимо непосредственного действия ускоряет метаболизм и инактивацию Т3 и Т4.

Возможно применение резерпина и гуанетидина (исмелин), однако эти препараты вызывают побочные явления в виде артериальной гипотонии, угнетения ЦНС; кроме того, их эффект развивается очень медленно.

В качестве жаропонижающих средств применять ацетилсалициловую кислоту и салицилаты не следует, так как они конкурируют с Т4 и Т3 за связь с тироксинсвязывающими белками крови и повышают уровень свободных Т3 и Т4 в крови. Для этих целей показан ацетаминофен или амидопирин, который наряду с жаропонижающим эффектом ингибирует активность калликреин-кининовой системы.

При сердечно-сосудистой недостаточности применяются препараты дигиталиса, диуретики, кислородотерапия.

В случае отсутствия эффекта от проводимого лечения и при наличии противопоказаний к применению b-адреноблокаторов проводится плазмаферез или гемосорбция, которая позволяет вывести избыток тироидных гормонов из организма.

Наряду с инфузией различных препаратов (йод, кортикостероиды и др.) в случае выраженных микроциркуляторных нарушений производится внутривенная инфузия 5% раствора глюкозы, реополиглюкина, гемодеза, раствора альбумина. Следует обратить большое внимание на необходимость поддержания нормального состояния энергетического, водного обмена, уровня электролитов в течение всего периода лечения.

Глазные симптомы диффузного токсического зоба (ретракция век и др.) по мере исчезновения симптомов тиротоксикоза также имеют тенденцию к регрессу. При значительно выраженном экзофтальме особое внимание необходимо уделять профилактике возможной инфекции (глазные капли с антибиотиками). Применение глазных капель, содержащих 5% раствор гуанетидина, уменьшает ретракцию век. Солнцезащитные очки уменьшают светобоязнь, а применение “искусственных слез” позволяет значительно уменьшить сухость глаз.

При офтальмопатии (экзофтальм, хемоз, периорбитальный отек) наряду с лечением тиротоксикоза рекомендуется прием кортикостероидов, например преднизолона, начиная с больших доз (60-100 мг в сутки) и по достижении положительного эффекта (обычно через 2-2,5 недели) постепенное снижение дозы (продолжительность лечения 1,5-3 мес). Результаты некоторых авторов и наш собственный опыт позволяют рекомендовать следующую схему приема преднизолона: 60-65 мг в течение первой недели; 50-55 мг – второй недели; 40-45 мг – третьей недели; 30-35 мг – четвертой недели; 20-25 мг – пятой недели; каждую последующую неделю доза уменьшается на 5 мг до 5 мг в день. Эту минимальную эффективную дозу рекомендуется принимать до окончания лечения (общая продолжительность лечения 2,5-3 мес). В случае если на одной из указанных доз отмечается ухудшение клинического течения офтальмопатии, необходимо дозу увеличить и затем снижать до минимально эффективной. Следует подчеркнуть, что при отмене глюкокортикоидов во избежание синдрома отмены необходимо в течение последней недели преднизолон оставить в дозе 2,5 мг в день или по 5 мг через день.

Если, несмотря на проводимое лечение, развиваются симптомы повышения давления в ретробульбарной области (резкая боль в глазных яблоках, чувство выталкивания глаз из орбит, ухудшение зрения вследствие сдавления глазного нерва), рекомендуется увеличить дозу глюкокортикоидов (иногда до 100 мг в сутки). Показано применение диуретиков и резерпина. Раньше считалось, что для терапии офтальмопатии глюкокортикоиды предпочтительнее вводить ретробульбарно. Приводились убедительные данные и аргументы в пользу ретробульбарного применения глюкокортикоидов. Исследованиями последних лет показано, что эффективность глюкокортикоидов при системном или ретробульбарном применении одинакова (L. DeGroot и соавт., 1995).

Некоторые авторы имеют удовлетворительные результаты при применении следующей схемы приема преднизолона: первые две недели по 100 мг ежедневно, а затем по 100 мг через день в течение до 12 недель и далее постепенное снижение дозы. Nagayama и соавт. (1987) рекомендуют так называемую “пульс-терапию” метилпреднизолоном. Ежедневно в течение трех дней проводится внутривенная медленная (в течение 60 мин) инфузия 1 г метилпреднизолона сукцината натрия. Повторные курсы в случае необходимости повторяются несколько раз с недельными интервалами.

Прием кортикостероидов можно сочетать с рентгенотерапией на область орбит в суммарной дозе 1000-2000 рад (грей-Гр). Рентгенотерапия проводится в течение до 2 недель и разовая доза облучения составляет 1,5-2 Гр. Передняя камера глаза, роговица и хрусталик должны быть защищены от воздействия радиации.

Как правило, под влиянием такой комплексной терапии уменьшаются инъекция сосудов склер, отечность век и протрузия глазных яблок на 1-3 мм. Если на фоне такой терапии офтальмопатия продолжает прогрессировать, рекомендуется декомпрессия глазниц с удалением отечной ретробульбарной клетчатки.

Хороший терапевтический эффект наблюдается при применении плазмафереза. Так, у наблюдаемых нами 4 больных прогрессирование офтальмопатии продолжалось, несмотря на проведенное лечение кортикостероидами, включая ретробульбарное введение дексаметазона и рентгенотерапию на область глазниц. После 3 сеансов плазмафереза (по 1800 мл) течение заболевания стабилизировалось, а затем отмечалась регрессия клинических признаков офтальмопатии. Очевидно, плазмаферез показан в тех случаях, когда терапия глюкокортикоидами и Т-активином не стабилизирует течение офтальмопатии. Плазмаферез должен предшествовать рентгенотерапии.

В.И. Мазуров с сотр. (1993) рекомендуют комплексное лечение в зависимости от степени тяжести аутоиммунной офтальмопатии. С целью профилактики офтальмопатии авторы применяли вольтарен (75 мг в день в течение 2-3 месяцев), дексаметазон по 4 мг ретробульбарно (10-15 инъекций), а при наличии нарушений иммунного статуса – плазмаферез (3 процедуры) с последующим приемом метатрексата по 0,0075 г в неделю в течение 3 мес. При офтальмопатии с вовлечением в процесс ретробульбарной клетчатки к приведенной выше схеме добавляли g-терапию на область орбиты. Положительные результаты получены во всех трех группах обследованных больных.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что лечение офтальмопатии следует начинать как можно раньше, так как воспалительные процессы в ретробульбарных мышцах уже через 6-8 месяцев от начала процесса сменяются образованием соединительной ткани и тогда обратное развитие офтальмопатии под влиянием консервативной терапии уже невозможно и остается возможность применения только хирургического лечения.

При претибиальной микседеме местно на пораженную поверхность кожи применяются кортикостероиды (триамцинолоновая, бетаметазоновая, преднизолоновая мази, оксикорт и др.). Отмечено улучшение и после ультрафилетового облучения пораженного участка кожи.

**Прогноз.**

При диффузном токсическом зобе благоприятный. Более чем у 60-70% больных ремиссия наступает под влиянием тиростатической терапии, приема препаратов йода. Часто ремиссия наступает спонтанно или в результате неспецифической терапии. Многочисленные работы, опубликованные в 1920-40 гг., показывают, что под влиянием лечения, которое сейчас можно рассматривать как неспецифическое (санаторно-курортное лечение, физиотерапия, бальнеотерапия и др.), в 80-90% наступала ремиссия. Это можно объяснить опосредованным влиянием (иммуномодулирующее действие) перечисленных факторов на иммунную систему и восстановление иммунно-нейро-гормональных взаимоотношений. Приведенные данные подтверждают положение о возможности спонтанной ремиссии при диффузном токсическом зобе, как и при других аутоиммунных заболеваниях.

**Список литературы:**

1. Бородулин В.И. «Справочник практического врача»; том 1,2 М: «Рипол классик», 2001

2. Кузин М.И. «Хирургические болезни», 2-е издание, М:Медицина, 1995

3. Островерхов Е.Г. «Оперативная хирургия и топографическая анатомия» М:

«Литера» . 1996

4. Тетенев Ф.Ф. Физические методы исследования в клинике внутренних болезней. – Изд-во Том. ун-та, - Томск, - 1995.

5. Внутренние болезни. Лекции для студентов и врачей / Под ред. Б.И.Шулутко. – Л., 1991.

6. Внутренние болезни: Учебник / Ф.И.Комаров и др. – М.: Медицина, - 1990.

7. Пропедевтика внутренних болезней: Учебник / В.Х.Василенко и др. - М.: Медицина, - 1989.

8. Патологическая физиология / Под ред. А.Д.Адо, В.В.Новицкого. - Томск: Изд-во Томского ун-та, 1994.

9. Основные классификации в клинике внутренних болезней и принципы оформления клинического диагноза / методические рекомендации. – Томск, 1992.

10. Потемкин В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 1986.