

# Болезнь Грейвса (клиническая лекция)

**В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев**

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения России, Москва

Ванушко В.Э. – доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ ЭНЦ; Фадеев В.В. – доктор мед. наук, заместитель директора ФГБУ ЭНЦ, профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

## Graves disease (clinical lecture)

**V.E. Vanushko, V.V. Fadeev**

*Federal Endocrinological Research Center, Moscow*

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Болезнь Грейвса (болезнь Basedова, диффузный токсический зоб) – системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), клинически проявляющееся поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия (ЭОП), претибиальная микседема, акропатия). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является облигатным для постановки диагноза. В большинстве случаев наибольшее клиническое значение при болезни Грейвса (БГ) имеет поражение ЩЖ. Заболевание впервые описали Роберт Джеймс Грейвс в 1835 году в Дублине (Ирландия), а в 1840 году – немецкий врач Карл Адольф фон Basedов в Мерзебурге (Германия) (“мерзебургская триада Basedова” – экзофтальм, тахикардия, зоб).

В США и Англии частота новых случаев БГ варьирует от 30 до 200 случаев на 100 тысяч населения в год. Женщины заболевают БГ в 10–20 раз чаще. В регионах с нормальным йодным обеспечением БГ является наиболее частой причиной стойкого тиреотоксико-

за, а в йододефицитных регионах в этиологической структуре токсического зоба БГ конкурирует с функциональной автономией ЩЖ (узловой и многоузловой токсический зоб). Как свидетельствует опыт Эндокринологического научного центра МЗ РФ, БГ составляет одну из основных причин обращаемости населения за эндокринологической помощью. Диффузный токсический зоб составляет до 80% всех случаев гиперфункции ЩЖ и наиболее часто встречается в возрасте до 40 лет.

В России в качестве синонима термина “болезнь Грейвса” (“болезнь Basedова”) традиционно используется термин “диффузный токсический зоб”, который не лишен ряда существенных недостатков. Во-первых, он характеризует лишь макроскопическое (диффузный зоб) и функциональное (токсический зоб) изменение ЩЖ, которое не является облигатным для болезни Грейвса: с одной стороны, увеличения железы может не быть, с другой – зоб может быть не диффузным. Во-вторых, диффузное увеличение ЩЖ в сочетании с тиреотоксикозом может иметь место при других заболеваниях, в частности при так называемой диффузной функциональной автономии. Использование более широкого термина “болезнь” (а не просто “токсический зоб”) применительно к обсуж-



даемому заболеванию, скорее всего, более оправдано, поскольку он в большей мере подчеркивает системность аутоиммунного процесса. Кроме того, во всем мире традиционно наиболее часто используется термин “болезнь Грейвса”, а в немецкоговорящих странах – “болезнь Базедова”.

## ЭТИОЛОГИЯ

К настоящему времени стало практически очевидно, что последним этапом патогенеза болезни Грейвса является выработка тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ), которые связываются с рецептором ТТГ (рТТГ) и активируют его. Многие иммунологические аспекты болезни Грейвса сходны с таковыми при классическом аутоиммунном тиреоидите (аутоиммунном гипотиреозе), и эти заболевания в ряде случаев встречаются в одной и той же семье. При этом факторы, которые обуславливают развитие различных вариантов аутоиммунного заболевания ЩЖ у лиц со сходной генетической предрасположенностью, до настоящего времени остаются неизвестными.

### Генетические факторы

Конкордантность у однояйцевых близнецов по болезни Грейвса составляет 20–30%, при этом роль генетической предрасположенности в ее патогенезе по сравнению с факторами окружающей среды достигает 80%. Риск развития заболевания для сибсов составляет порядка 5–10%, при этом для HLA-идентичных сибсов – только 7%, что значительно меньше, чем для однояйцевых близнецов, и свидетельствует о том, что гены комплекса HLA вносят весьма умеренный вклад в генетическую предрасположенность к болезни Грейвса. Многие исследования выявили ассоциацию болезни Грейвса с HLA-DR3 у лиц европейской расы и различные ассоциации других аллелей HLA для других этнических групп.

Вторым и на сегодняшний день последним геном, полиморфизм которого ассоциирован с болезнью Грейвса, является CTLA-4, кодирующий ключевую регуляторную молекулу на поверхности Т-лимфоцитов, функцией которой является завершение иммунного ответа. У мышей, лишенных гена CTLA-4,

развивается лимфопролиферативное заболевание и ряд сдвигов в иммунной системе, свидетельствующих о важности этого гена для иммунной толерантности. Тем не менее ассоциация аллелей CTLA-4 с болезнью Грейвса еще меньше, чем для HLA, и несколько отлична, чем при других органоспецифических аутоиммунных заболеваниях.

К настоящему времени описано много потенциальных локусов предрасположенности к болезни Грейвса: они локализованы на хромосомах 14q31, 18q21, 20q11, Xp11 и Xq21. Международный консорциум по генетике заболеваний ЩЖ, который к настоящему времени заканчивает анализ более чем 700 пар сибсов с аутоиммунными тиреопатиями, не подтвердил значимость связи ни одного из описанных ранее локусов с развитием болезни Грейвса. В связи с этим остается сделать заключение о том, что генетическая предрасположенность действительно имеет большое значение в развитии болезни Грейвса, но речь при этом идет о множественном наследовании, при котором каждый фактор вносит незначительный вклад в общую сумму, в связи с чем его крайне трудно идентифицировать. Нам известны наиболее значимые по сегодняшним представлениям локусы (HLA-DR и CTLA-4), но ни один из них не может объяснить патогенез поражения ЩЖ.

### Факторы окружающей среды

Пациенты с болезнью Грейвса на стрессовые события в жизни, случившиеся в течение последнего года, указывают чаще, чем лица, включенные в контрольную группу, что все-таки не до конца убедительно свидетельствует о роли стресса в патогенезе этого заболевания.

Значительное увеличение потребления йода в регионах йодного дефицита, с одной стороны, может привести к увеличению заболеваемости тиреотоксикозом за счет декомпенсации функциональной автономии ЩЖ и, с другой стороны, ускорить манифестацию болезни Грейвса у предрасположенных лиц. Курение имеет слабую ассоциацию с увеличением заболеваемости болезнью Грейвса, но при этом является наиболее важным фактором риска манифестации и прогрессирования эндокринной офталь-

мопатии (ЭОП). С научной позиции большой интерес представляют ятрогенные причины, способствующие развитию болезни Грейвса. В частности, описано несколько случаев развития заболевания на фоне назначения иммуномодуляторов, таких как  $\beta$ -интерферон ( $\beta$ -IFN), и на фоне интенсивной антиретровирусной терапии (*а в клинической практике необходимо дифференцировать болезнь Грейвса с тиреотоксической фазой цитокин-индуцированного тиреоидита, который на фоне терапии препаратами интерферона развивается значительно чаще, чем болезнь Грейвса*).

Не менее интересный пример – развитие болезни Грейвса у трети пациентов с рассеянным склерозом, которые получают лечение моноклональными антителами к Т-клеткам. В этом случае в патогенезе болезни Грейвса может иметь значение индукция аутоиммунного ответа за счет сдвига соотношения Th1/Th2 или изменения со стороны Т-регулирующих клеток. Другим примером индуцированного иммунологического сдвига в принципе могла бы быть одновременная ремиссия болезни Грейвса и аллергических заболеваний. Это свидетельствует о том, что усиленный Th2-ответ является неблагоприятным показателем. Эти данные и привлекательны тем, что потенциально, вмешавшись в иммунорегуляторные процессы, можно было бы добиться ремиссии болезни Грейвса, однако это несет скрытую угрозу индукции

таких Th1-зависимых заболеваний, как рассеянный склероз и сахарный диабет типа 1.

### Антитела к рецептору ТТГ

Сложившаяся на сегодняшний день номенклатура антител к рецептору ТТГ (ат-рТТГ) создала некоторую путаницу (табл. 1). Клонирование ат-рТТГ существенно продвинуло наши представления о принципах взаимодействия антигена и антитела и позволило создать значительно более совершенные тест-системы. Однако полное понимание структурных и функциональных взаимоотношений ат-рТТГ с самим рецептором не достигнуто в связи с тем, что отсутствуют моноклональные антитела к человеческому рТТГ. Кроме того, нет приемлемых для практики систем определения стимулирующих антител к рТТГ (в отличие от антител, которые просто могут связываться с рТТГ). Другая проблема заключается в том, что, несмотря на значительные усилия, предпринятые в этом направлении, на сегодняшний день отсутствует адекватная животная модель, которая бы в полной мере соответствовала болезни Грейвса.

Рецептор ТТГ представляет собой молекулу, связанную с G-белком, которая состоит из 379 аминокислот эктодомена, 7 связанных с мембраной цепочек и короткого внутриклеточного хвоста. Сборка рецептора осуществляется за счет расщепления синтезированной на мембране единой цепочки

**Таблица 1.** Номенклатура антител к рецептору ТТГ

Номенклатура	Акроним	Тип исследования
Длительно действующий стимулятор ЩЖ	LATS (Long-acting thyroid stimulator)	Стимуляция высвобождения радиоактивно меченого йода из ЩЖ мышей
Антитела, стимулирующие ЩЖ (рТТГ)	TSAb (Thyroid stimulating antibodies)	Стимуляция антителами продукции аденилатциклазы (цАМФ) на срезах ЩЖ, в культуре тиреоцитов, клеточных линиях (например, FRTL-5) или клетках, в которые вводится рТТГ
Антитела, блокирующие ЩЖ (рТТГ)	TBAb (Thyroid blocking antibodies)	Подавление антителами продукции аденилатциклазы (цАМФ), которая в той же системе стимулируется добавлением ТТГ
Иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ	TBI (TSH binding inhibiting immuno-globulins)	Подавление антителами связывания меченого ТТГ с его рецепторами
Антитела, связывающие рТТГ	TSH-R binding antibodies	Проточная цитометрия с использованием клеток, в которые вводится рТТГ (менее чувствительна – иммунопреципитация)

на А- и В-субъединицы с потерей около 50 аминокислот с С-конца. Субъединица А образует большую часть эктодомена, а субъединица В – остаток рецептора, после чего они соединяются дисульфидными мостиками. Субъединица А в культуре тиреоцитов выдается над поверхностью и может быть выделена и химически стабилизирована в таком виде, в котором она будет реагировать с антителами и, таким образом, может быть использована для их определения.

Антитела, которые стимулируют рТТГ, связываются исключительно с N-концевым фрагментом его молекулы, а те антитела, которые блокируют рецептор, предотвращая его связывание с ТТГ, – исключительно с С-концевым фрагментом, при этом эпитопы для тех и для других антител в значительной мере накладываются друг на друга, а степень этого наложения может зависеть от конформационных изменений всего белка. Опубликованы данные о том, что может существовать и третий вариант связывания антител с рецептором, при котором антитело его связывает без каких-либо функциональных последствий. Следовательно, могут существовать антитела, которые в дальнейшем могут быть выявлены более новыми методами у пациентов, у которых старыми методами эти антитела ранее не определялись. Принимая во внимание возможность попеременной продукции различных вариантов ат-рТТГ, становится понятным, что рТТГ и антитела к нему обладают исключительными и необычными свойствами, изучение которых приблизит нас к выяснению патогенеза болезни Грейвса.

### **Другие компоненты иммунного ответа**

При болезни Грейвса в ЩЖ обнаруживается поликлональный Т-клеточный ответ, о чем свидетельствует микрогетерогенность транскриптов гена рецептора Т-лимфоцитов V. Причем речь идет о гетерогенности как Т-клеток, так и аутоантигенов ЩЖ. До 80% пациентов с болезнью Грейвса имеют антитела (и, следовательно, CD4+ Т-клетки), которые реагируют с тиреоидной пероксидазой (ат-ТПО). С несколько меньшей частотой встречаются антитела к тиреоглобулину (ат-ТГ).

Вопреки изначальному предположению о том, что как при болезни Грейвса, так и при тиреоидите Хашимото часто обнаруживаются антитела к натрий-йодидному симпортеру, доля таких пациентов не превышает 30%. При этом такие антитела вряд ли имеют какое-либо функциональное значение в патологии, поскольку до сих пор отсутствуют данные об их трансплацентарном переносе.

Сама по себе ЩЖ является местом, где осуществляется синтез аутоантител, но только на поздних стадиях заболевания. При этом не вполне понятно, какой цитокиновый профиль – Th1 или Th2 – может экспрессироваться в ЩЖ, что, возможно, обусловлено большой продолжительностью и разнообразием аутоиммунного ответа. Сами клетки ЩЖ экспрессируют ряд провоспалительных молекул в ответ на действие цитокинов и сублетальных атак комплемента, которые могут происходить при болезни Грейвса (антигены HLA класса II, молекулы адгезии и CD40). В результате сам тиреоцит может влиять на прогрессирование аутоиммунного процесса. Судя по всему, индивидуальные особенности регуляции этих взаимодействий являются как минимум одной из детерминант различного клинического течения болезни Грейвса, в частности ее тяжести, степени увеличения ЩЖ и прогноза эффективности тиреостатической терапии.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Классическая мерзбургская триада (зоб, тахикардия, экзофтальм), описанная еще Карлом Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов. Примерно  $\frac{2}{3}$  случаев БГ развивается в возрасте после 30 лет, не менее чем в 5 раз чаще – у женщин. В отдельных популяциях (Япония, Швеция) БГ почти в половине случаев манифестирует на протяжении первого года после родов.

Как указывалось, клиническая картина БГ определяется синдромом тиреотоксикоза, для которого характерны похудение, часто на фоне повышенного аппетита, потливость, тахикардия и ощущение сердцебиения, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожь рук, а порой всего тела, общая и мышечная слабость, быстрая усталость и ряд других

симптомов, подробно описанных в литературе. В отличие от многоузлового токсического зоба, который связан с функциональной автономией ЩЖ, при БГ, как правило, имеет место короткий анамнез: симптомы развиваются и прогрессируют быстро и в большинстве случаев приводят пациента к врачу в пределах 6–12 мес. У пожилых пациентов тиреотоксикоз любого генеза часто протекает олиго- или моносимптомно (вечерний субфебрилитет, аритмии) или даже атипично (анорексия, неврологическая симптоматика). При пальпаторном исследовании примерно у 80% пациентов удается выявить увеличение ЩЖ, порой весьма значительное.

В ряде случаев при БГ на первое место могут выходить проявления ЭОП (выраженный экзофтальм, нередко имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в сторону или вверх, слезотечение, ощущение “песка в глазах”, отечность век). Здесь следует оговориться, что наличие у пациента выраженной ЭОП позволяет практически безошибочно установить пациенту этиоло-

гический диагноз уже по клинической картине, поскольку среди заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, ЭОП сочетается только с БГ.

## ДИАГНОСТИКА

В типичных случаях диагностика БГ не вызывает существенных трудностей (табл. 2). При подозрении на наличие у пациента тиреотоксикоза ему показано определение уровня ТТГ высокочувствительным методом (функциональная чувствительность не менее 0,01 мЕд/л). При обнаружении пониженного уровня ТТГ пациенту проводится определение уровня св.  $T_4$  и св.  $T_3$ : если хотя бы один из них повышен – речь идет о манифестном тиреотоксикозе, если оба показателя в норме – о субклиническом.

После подтверждения наличия у пациента тиреотоксикоза проводится этиологическая диагностика, направленная на выявление конкретного заболевания, которое его обусловило. При БГ при УЗИ примерно в 80% случаев обнаруживается диффузное увели-

**Таблица 2.** Диагностика БГ

Обязательные исследования для подтверждения диагноза (минимальный набор)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение уровня ТТГ, св. <math>T_4</math> и св. <math>T_3</math> для доказательства наличия тиреотоксикоза</li> <li>• УЗИ ЩЖ</li> </ul>
При наличии ЭОП диагноз БГ можно считать подтвержденным, и дальнейший диагностический поиск, направленный на определение причины тиреотоксикоза, как правило, нецелесообразен	
Более углубленное обследование при необходимости	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение уровня ат-рТТГ и/или ат-ТПО для дифференциальной диагностики иммуногенного и неиммуногенного тиреотоксикоза</li> <li>• Сцинтиграфия ЩЖ необходима в диагностически неясных случаях, а также при наличии в ЩЖ узловых образований, которые пальпируются или превышают в диаметре 1 см</li> <li>• ТПБ при наличии узловых образований ЩЖ</li> </ul>
Перед назначением терапии тиреостатиками необходимо провести общий анализ крови и определение уровня гамма-ГТ и АЛТ крови. Первое контрольное исследование функции ЩЖ после назначения тионамидов до достижения эутиреоза производится каждые 2 нед, а в дальнейшем каждые 6 нед – 3 мес вплоть до окончания тиреостатической терапии, продолжительность которой составляет 12–24 мес. В отдельных случаях необходимы более частые контрольные исследования	
Контрольное исследование	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение уровня св. <math>T_4</math> и св. <math>T_3</math>, а в дальнейшем – уровня ТТГ на протяжении первых 6–12 нед с интервалом 6–12 нед</li> <li>• Общий анализ крови, уровень гамма-ГТ и АЛТ крови</li> <li>• УЗИ ЩЖ при наличии данных за ее увеличение, но не реже чем 1 раз в год</li> </ul>
Целесообразность определения динамики уровня ат-рТТГ к настоящему времени не доказана. Тем не менее это исследование имеет смысл провести перед отменой тиреостатиков, поскольку значительно повышенный уровень ат-рТТГ свидетельствует о высоком риске рецидива тиреотоксикоза	

Таблица 3. Дифференциальная диагностика БГ

Функциональная автономия ЩЖ	В подавляющем большинстве случаев речь идет о многоузловом (узловом) токсическом зобе. Важно отметить, что само по себе обнаружение узлового образования в ЩЖ у больного с тиреотоксикозом отнюдь не исключает БГ. В ряде случаев, наоборот, имеет место диффузная ФА, протекающая без образования узлов. Основное значение в дифференциальной диагностике имеет скintiграфия, при которой в случае ФА обнаруживаются “горячие” узлы и/или неравномерное усиление захвата изотопа. ФА чаще встречается в старшей возрастной группе, при ней отсутствует ЭОП и, как правило, ат-рТТГ
Подострый тиреоидит	Острое начало, боли в области шеи, отдающие в затылок и уши, выраженная болезненность ЩЖ, субфебрилитет, повышение СОЭ, лимфоцитоз, снижение захвата изотопа при скintiграфии, быстрый эффект от терапии глюкокортикоидами (тест Крайля)
Безболевого (“молчащий”) тиреоидит	Клинические проявления тиреотоксикоза встречаются редко, но при гормональном исследовании выявляются типичные сдвиги, часто не выходящие за рамки субклинического тиреотоксикоза. Снижение накопления изотопа по данным скintiграфии
Беременность	Нормальная беременность сопровождается снижением уровня ТТГ в первом и, часто, втором триместре. Уровни св. $T_4$ и св. $T_3$ в норме, тогда как уровни общего $T_4$ и $T_3$ закономерно повышены. При лечении БГ перед назначением тиреостатиков молодым женщинам необходимо удостовериться в отсутствии беременности (!)
Послеродовой тиреоидит	Вариант безболевого тиреоидита, возникающий в первые полгода после родов. Следует помнить, что самой частой причиной нарушения функции ЩЖ в послеродовом периоде является именно послеродовой тиреоидит
Деструктивный (йодиндуцированный) тиреоидит	Может возникать при попадании в организм супрафизиологических доз йода (контрастное вещество, амиодарон, др.). Гормональный сдвиг может быть значительным, из-за депонирования йода в жировой клетчатке – длительным. Ключ к правильному диагнозу – отсутствие накопления радиофармпрепарата при скintiграфии ЩЖ, анамнестическое указание на введение йодсодержащих препаратов

чение ЩЖ. Ультразвуковая картина при БГ не имеет специфических особенностей и характерна для большинства аутоиммунных заболеваний ЩЖ. По данным скintiграфии при БГ выявляется диффузное усиление захвата изотопа железой. Как и при других аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, при БГ могут определяться высокие уровни классических антитиреоидных антител – ат-ТПО и ат-ТГ (не менее 70–80% случаев). Таким образом, обнаружение классических антитиреоидных антител не позволяет отличить БГ от хронического аутоиммунного, послеродового и безболевого (“молчащего”) тиреоидита, но может, в сумме с другими признаками, существенно помочь в дифференциальной диагностике БГ и функциональной автономии (ФА) ЩЖ. Следует помнить о том, что ат-ТПО и ат-ТГ могут обнаруживаться у здоровых людей без каких-либо заболеваний ЩЖ. Большее диагностическое значение имеет определение уровня ат-рТТГ. В табл. 3

представлена краткая характеристика других заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, с которыми необходимо дифференцировать БГ.

## ЛЕЧЕНИЕ

Прежде всего, планируя лечение, нужно отчетливо понимать, что при БГ речь идет об аутоиммунном заболевании, причиной которого является выработка антител к рТТГ иммунной системой. Вопреки этому, очень часто приходится сталкиваться с представлением о том, что хирургическое удаление части ЩЖ (субтотальная резекция) само по себе способно вызвать ремиссию заболевания (т.е. по сути аутоиммунного процесса). Хотя как хирургия БГ, так и терапия радиоактивным йодом идеологически должны восприниматься лишь как удаление из организма “органа-мишени” аутоиммунной агрессии, ликвидирующее тиреотоксикоз. В настоящее время существует три метода лече-

Таблица 4. Преимущества и недостатки основных методов лечения болезни Грейвса

Критерии	Тиреостатики	Радиоактивный <sup>131</sup> I	Оперативное лечение
Эффективность в качестве лечения первой линии	20–30% в правильно отобранной группе больных	80–95%	>95%
Достижение эутиреоза	2–4 нед	4–8 нед	Необходима подготовка тиреостатиками
Гипотиреоз	15% спустя 15 лет	Цель лечения, в зависимости от дозы	Цель операции: 100% – после тиреоидэктомии, около 80% – после субтотальной резекции при 15–20%-ной вероятности рецидива тиреотоксикоза
Побочные эффекты, осложнения	5% – малые; <1% – тяжелые	<1%	1–4%
У беременных	Режим титрования дозы	Противопоказано	Практически не применяется, но возможно во втором триместре
При большом зобе	Высокий риск рецидива	Необходимо введение большей активности	Быстрый эффект
ТАО	Не оказывает эффекта	Возможно утяжеление, особенно у курильщиков	Не оказывает эффекта на течение, и, вопреки сложившимся представлениям, нет доказательств того, что способствует ремиссии
У детей	Лечение первого выбора	Лечение третьего выбора	Лечение второго выбора

ния БГ, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки (табл. 4).

### Консервативная терапия

Назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением, а также, в отдельных группах пациентов, в качестве базового длительного курса лечения, который в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии. Длительную консервативную терапию имеет смысл планировать далеко не у всех пациентов. В первую очередь речь идет о пациентах с умеренным увеличением объема ЩЖ (до 40 мл) без серьезных тиреотоксических осложнений. Важным условием планирования длительной тиреостатической терапии является готовность пациента следовать рекомендациям врача (комплаентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи. Консервативную терапию нецелесообразно планировать у пациентов с узловыми образованиями в ЩЖ более 1–1,5 см, а также при наличии выраженных осложнений тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, тиреотоксическая миокардиодистрофия, выраженная не-

достаточность кровообращения, остеопороз и др.). Практически бессмысленно и, главное, небезопасно для пациента назначение повторных курсов консервативного лечения при развитии рецидива тиреотоксикоза спустя 12–24 мес тиреостатической терапии.

В качестве основных тиреостатиков на протяжении многих десятилетий в клинической практике во всем мире используются препараты из группы тионамидов: тиамазол (метизол, метимазол, тирозол, мерказолил) и пропилтиоурацил (ПТУ, пропицил). Ключевым механизмом действия тионамидов является в том, что, попадая в ЩЖ, они подавляют действие тиреоидной пероксидазы, ингибируют окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов. В результате прекращается синтез тиреоидных гормонов и купируется тиреотоксикоз. Наряду с этим выдвигается гипотеза о том, что тионамиды (в первую очередь тиамазол) обладают эффектами на иммунологические изменения, развивающиеся при БГ. В частности, предполагается, что тионамиды влияют на активность и количество некоторых субпопуляций лимфоцитов, снижают иммуно-

генность тиреоглобулина за счет уменьшения его йодирования, снижают продукцию простагландинов E2, IL-1, IL-6 и продукцию тиреоцитами белков теплового шока. Именно с этим связывается тот факт, что в правильно отобранной группе пациентов с БГ на фоне поддержания тионамидами эутиреоза в течение 12–24 мес примерно в 20–30% случаев можно ожидать развития стойкой ремиссии заболевания.

Наиболее приняты два режима назначения тиреостатиков: постоянное титрование дозы препарата, назначенного в виде монотерапии (схема “блокируй”), и его назначение в относительно большей дозе в комбинации с тироксином для поддержания эутиреоза (схема “блокируй и замещай”). Отдаленные результаты лечения обоими методами в плане вероятности развития стойкой ремиссии одинаковы, однако в случае схемы “блокируй и замещай” максимальная вероятность ремиссии достигается после 6-месячного курса терапии, тогда как аналогичные показатели для монотерапии в режиме титрования дозы достигаются только спустя 18–24 мес лечения. В начале курса консервативной терапии, в том числе при подготовке больного к операции, тионамиды назначаются в относительно больших дозах: 30–40 мг тиамазола (на 2 приема) или 300–400 мг ПТУ (на 3–4 приема). На фоне такой терапии спустя 4–6 нед у 90% пациентов с тиреотоксикозом средней тяжести удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня св.  $T_4$ . Уровень ТТГ может еще долго оставаться сниженным, что не должно служить критерием отсутствия полной компенсации тиреотоксикоза у больных, готовящихся к оперативному лечению. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок большинству пациентов целесообразно назначение бета-адреноблокаторов.

При проведении консервативной терапии после нормализации уровня св.  $T_4$  пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и примерно через 2–3 нед переходят на прием поддерживающей дозы (10–15 мг в день). Параллельно, начиная от момента нормализации уровня св.  $T_4$ , пациенту назначается левотироксин в дозе 50–150 мкг в день. Такая

схема получила название “блокируй и замещай”. Тиреостатик полностью блокирует работу ЩЖ, левотироксин замещает формирующийся дефицит тиреоидных гормонов (компенсированный медикаментозный гипотиреоз). Схема “блокируй и замещай” проста в использовании, поскольку позволяет полностью заблокировать продукцию тиреоидных гормонов, что исключает возможность рецидива тиреотоксикоза. Критерием адекватности терапии является стойкое поддержание нормального уровня св.  $T_4$  и ТТГ (последний может приходить в норму на протяжении нескольких месяцев от начала лечения). Вопреки бытующим представлениям тиреостатики сами по себе не обладают “зобогенным” эффектом. Увеличение объема ЩЖ на фоне их приема закономерно развивается лишь при развитии медикаментозного гипотиреоза – высокий уровень ТТГ в данной ситуации стимулирует исключительно гиперпластические процессы в ЩЖ. Медикаментозный гипотиреоз можно легко компенсировать, назначив левотироксин в рамках схемы “блокируй и замещай”.

Поддерживающая терапия “блокируй и замещай” – 10–15 мг тиамазола и 50–150 мкг левотироксина – продолжается не более 24 мес. Дальнейшее увеличение объема ЩЖ на фоне проводимой консервативной терапии даже при условии стойкого поддержания эутиреоза существенно снижает шансы на успех лечения. После окончания курса лечения препараты отменяются. Наиболее часто рецидив развивается в течение первого года после прекращения терапии. В целом тиреостатическая терапия достаточно безопасна. Незначительные побочные явления, такие как зуд, крапивница, артралгия, субфебрилитет, подташнивание, легкие нарушения вкуса и обоняния, обычно транзиторны и выражены весьма умеренно; при их значительной выраженности можно перевести пациента на прием другого препарата. На протяжении всего лечения у пациента с интервалом не менее чем 1 раз в месяц необходимо проводить определение уровня лейкоцитов и тромбоцитов крови. Редким (0,06%), но грозным осложнением приема тионамидов (как тиамазола, так и с практически одинаковой частотой, ПТУ) является агрануло-

цитоз, казуистически редко – изолированная тромбоцитопения. К другим крайне редким тяжелым побочным эффектам относится острый некроз печени (ПТУ), холестатический гепатит (карбимазол), аутоиммунный инсулиновый синдром с гипогликемическими состояниями, волчаночно-подобный синдром и васкулит, которые могут быть ассоциированы с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.

### Терапия радиоактивным йодом

Можно без преувеличения сказать, что во всем мире большая часть пациентов с БГ, равно как и с другими формами токсического зоба, в качестве лечения получают терапию радиоактивным йодом. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиваться во время операции на ЩЖ. Было доказано, что независимо от возраста риск терапии  $^{131}\text{I}$  существенно ниже такового при оперативном лечении. Единственными противопоказаниями к лечению радиоактивным йодом являются беременность и грудное вскармливание.

В значимых количествах  $^{131}\text{I}$  накапливается только в ЩЖ. После попадания в железу он начинает распадаться с выделением  $\beta$ -частиц, которые имеют длину пробега около 1–1,5 мм, что обеспечивает локальную лучевую деструкцию тиреоцитов. Безопасность этого метода лечения демонстрирует тот факт, что в ряде стран, например в США, терапия радиоактивным йодом при БГ осуществляется в амбулаторном порядке. Существенное преимущество заключается в том, что лечение  $^{131}\text{I}$  можно проводить без предварительной подготовки тиронамидами. Гипотиреоз обычно развивается в течение 6 мес после введения радиоактивного йода.

Серьезной проблемой отечественного здравоохранения является фактическое отсутствие реальной возможности лечения пациентов с БГ радиоактивным йодом.

### Оперативное лечение

По современным представлениям, целью оперативного лечения, равно как и обсуждаемой выше терапии радиоактивным йодом, является удаление ЩЖ, с одной стороны,

обеспечивающее развитие послеоперационного гипотиреоза, а с другой – что наиболее принципиально – исключая любую возможность рецидива тиреотоксикоза. С этой целью рекомендуется проведение тиреоидэктомии с обязательным выделением возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез. Проведение субтотальных резекций ЩЖ, с одной стороны, несет высокий риск сохранения или отдаленного рецидива тиреотоксикоза, а с другой – отнюдь не исключает развития гипотиреоза. При выполнении субтотальной резекции ЩЖ следует понимать, что, сохраняя во время операции достаточную для продукции тиреоидных гормонов часть ЩЖ, мы оставляем в организме “мишень” для аутоиммунной агрессии.

Таким образом, в настоящее время послеоперационный гипотиреоз перестал рассматриваться как осложнение оперативного лечения БГ, а является его целью. Предпосылкой для этого явилось внедрение в широкую клиническую практику современных синтетических препаратов левотироксина, благодаря которым послеоперационный гипотиреоз достаточно легко компенсируется и не приводит к снижению качества жизни пациентов. Следует отметить, что сам по себе послеоперационный гипотиреоз фактически не развивается, поскольку пациент сразу после операции (на 1-е сутки) начинает получать заместительную терапию препаратами левотироксина. Можно без преувеличения сказать, что на сегодняшний день не существует гипотиреоза, компенсация которого, при грамотном использовании современных препаратов левотироксина, была бы невозможна. Причины неудач в компенсации послеоперационного гипотиреоза следует искать либо в недостаточной квалификации врача, проводящего заместительную терапию, либо в несоблюдении пациентом достаточно простых рекомендаций по приему препарата.

Абсолютные показания к хирургическому лечению существуют в следующих группах пациентов:

1. Больные с болезнью Грейвса и с подострыми или злокачественными узлами ЩЖ, обнаруженными при тонкоигольной

аспирационной биопсии. По некоторым данным, 10–20% узлов ЩЖ у больных с болезнью Грейвса являются злокачественными.

2. Беременные, которые плохо поддаются тиреостатической терапии или у которых развиваются серьезные аллергические реакции на медикаментозное лечение. Операция обычно делается в течение второго триместра беременности.

3. Пациентки, которые планируют беременность вскоре после лечения, т.к. большинство врачей не рекомендуют пациентам беременеть по крайней мере в течение 1 года после радиоiodтерапии.

4. Больные с компрессионными симптомами. Указанные симптомы обычно не проходят после лечения радиоактивным йодом.

5. Больные с “радиофобией”.

Относительными показаниями к оперативному лечению являются:

1. Необходимость быстрой ликвидации тиреотоксикоза. После проведения радиоiodтерапии отмечается латентный период длительностью от 6 нед до 6 мес, в течение которого больные получают медикаментозную тиреостатическую терапию, тогда как оперативное лечение приводит к быстрому выздоровлению.

2. Тяжелое течение офтальмопатии. Тиреоидэктомия стабилизирует или уменьшает проявления офтальмопатии, тогда как радиоактивный йод имеет тенденцию усугублять ее течение (если проводимое лечение не сочетается с назначением кортикостероидов).

3. Значительное увеличение ЩЖ (более 100 мл) с относительно низким поглощением радиоактивного йода.

### **Лечение болезни Грейвса во время беременности, неонатальная болезнь Грейвса и грудное вскармливание**

Принимая во внимание те сложности, которые возникают при лечении болезни Грейвса во время беременности, факт ее планирования женщиной с этим заболеванием в существенной мере может определить выбор первичного лечения. Радикальное излечение или, как минимум, более или менее длительная ремиссия после тиреостатичес-

кой терапии должна быть достигнута до наступления беременности, а эутиреоидное состояние должно поддерживаться вплоть до родов. Другими проблемами являются собственно лечение болезни Грейвса во время беременности, неонатальная болезнь Грейвса и грудное вскармливание.

Если болезнь Грейвса развивается во время беременности или если речь идет о развитии беременности на фоне болезни Грейвса, тиреостатические препараты должны назначаться в минимальной дозе, необходимой для поддержания уровня св.  $T_4$  на верхней границе нормы или несколько выше нормы. Использование схемы “блокируй и замещай” при беременности не показано, поскольку тиреостатики при этом должны назначаться в большей дозе, что несет риск формирования зоба и гипотиреоза у плода. ПТУ является препаратом первого выбора для лечения тиреотоксикоза во время беременности, поскольку нет никаких данных о том, что его прием сочетался с эмбриопатией. Если у женщины развивается непереносимость ПТУ, ей показано назначение карбимазола или тиамазола. При невозможности контроля тиреотоксикоза во втором триместре беременности может быть предпринято оперативное лечение. Реальная необходимость в этом может возникать крайне редко, тем более что к середине беременности и далее на ее протяжении выраженность тиреотоксикоза при болезни Грейвса существенно и прогрессивно уменьшается.

Считается, что неонатальная болезнь Грейвса развивается у 0,1–0,2% детей, рожденных женщинами с этим заболеванием. Специфические симптомы у новорожденного, как правило, отсутствуют, и их появление может быть отсрочено. Внутриутробно тиреотоксикоз плода может быть заподозрен на основании отставания в развитии, тахикардии. Большее прогностическое значение имеет обнаружение у женщины высокого уровня ат-рТТГ. Определение уровня ат-рТТГ в третьем триместре беременности показано женщинам, которые с целью поддержания эутиреоза получали на протяжении беременности тиреостатическую терапию, а также тем женщинам, которые в прошлом оперированы по поводу болезни Грейвса или получили

лечение радиоактивным йодом. В последних двух случаях продукция ат-рТТГ может продолжаться еще достаточно долго. Ликвидация тиреотоксикоза после аблативной терапии еще не подразумевает иммунологическую ремиссию болезни Грейвса, и вырабатывающиеся антитела могут проникать через плаценту и стимулировать ЩЖ плода. На практике вполне достаточно определения уровня ТВII, хотя уровень TSAб был бы более информативен.

Кормление грудью во время приема тиреостатиков достаточно безопасно. Опять же ПТУ теоретически имеет преимущества перед тиамазолом, поскольку в меньшей степени проникает в молоко. Тем не менее риск развития гипотиреоза у ребенка полностью исключить нельзя. В этой ситуации показано назначение тиреостатиков в минимальной дозе и периодическое (каждые 2–4 нед) исследование функции ЩЖ у ребенка. С практической точки зрения временная ремиссия болезни Грейвса, которая, как правило, развивается во второй половине беременности или, по крайней мере, в ее конце, обычно захватывает до 3–6 мес послеродового периода, на протяжении которых вскармливание абсолютно безопасно. По прошествии же 6 мес в современных условиях лишь у небольшого числа грудных детей материнское молоко составляет основу питания. В связи с этим более рациональным (по сравнению с частым контролем функции ЩЖ ребенка) оказывается прекращение лактации или безбоязненное назначение женщине адекватной дозы тиреостатика, что решается индивидуально.

## Лечение болезни Грейвса у детей

Вопрос об оптимальном методе лечения болезни Грейвса у детей также остается открытым в связи со сложностями организации более или менее крупных контролируемых исследований, которые связаны, во-первых, с редкостью развития заболевания у детей, а во-вторых, с тем, что существенное влияние на выбор метода лечения оказывают социальные факторы (семья, система образования и проч.). В США недавно был опубликован обзор, который суммирует плюсы и минусы различных методов лечения болезни Грейвса у детей, и хотя многие эндокринологи пока не относят к таковым <sup>131</sup>I, это лечение уже было успешно проведено у нескольких тысяч детей. Таким образом, как и многое в эндокринологии, лечение болезни Грейвса у детей пока относится скорее к сфере искусства, чем науки с присущей ей системой доказательств.

## ПРОГНОЗ

БГ является одним из самых частых аутоиммунных заболеваний человека. Его клиническая картина и прогноз в большинстве случаев определяются стойким тиреотоксикозом, который при отсутствии адекватного лечения может привести к тяжелой инвалидизации пациента. Существующие на сегодняшний день принципы лечения БГ хотя и не лишены недостатков, но позволяют полностью избавить пациента от тиреотоксикоза и обеспечить приемлемое качество жизни.