

ХВОРОБА ГРЕЙВСА (ДИФУЗНЕ ТОКСИЧНЕ ВОЛО) ПРО ЩО НАЙЧАСТІШЕ ЗАПИТУЮТЬ ЛІКАРІ?

Rachmel Cherner
Graves' Disease: Five Questions Physicians Often Ask
Consultant 1997; (Oct.): 2688–2694

Для лікування хвороби Грейвса¹, яка складає від 60 до 90% всіх випадків гіпертирозу, немає специфічної імунокоригуючої терапії, здатної усунути ті порушення, що лежать у її основі. Як же обрати найбільш оптимальний варіант терапевтичної тактики? Подаємо 5 запитань, що їх найчастіше задають лікарі стосовно діагностики та терапії цього аутоімунного захворювання.

Як можна пересвідчитись, що пацієнт має саме хворобу Грейвса, а не іншу форму гіпертирозу?

1 Для хвороби Грейвса характерним є дифузне збільшення розмірів щитовидної залози (а не наявність окремих вузликів), екзофтальм (у більш як 50% пацієнтів) та претибіальна мікседема (у близько 20%). Рідше гіпертироз виникає внаслідок прийому тироїдних препаратів, аденоми залози (одиної чи множинної), тироїдиту (аутоімунного, підгострого, післяпологового), акромегалії, рідкісних тиротропін (ТТГ)-продукуючих пухлин гіпофізу та при надмірній продукції хоріонічного гонадотропіну внаслідок захворювань плаценти.

В основі хвороби Грейвса лежить зв'язування рецепторів ТТГ щитовидної залози імунoglobулінами, які стимулюють щитовидну залозу (ІСЦЗ), котрі є маркерами цього захворювання. ІСЦЗ стимулюють продукцію аденілатциклази, а вона, своєю чергою, викликає гіперплазію щитовидної залози, гіперпродукцію тироксину (Т₄) та трийодтироніну (Т₃). Надмір одного або обох цих гормонів поряд із зниженням рівня ТТГ у сироватці крові з великою ймовірністю свідчать про наявність хвороби Грейвса. І все ж таки, зважаючи на те, що при таких лабораторних показниках можливі й інші причини гіпертирозу, слід провести ряд додаткових досліджень.

Підвищений титр антитироїдних антитіл є характерним для тироїдиту, але значна частина пацієнтів з хворобою Грейвса також має підвищений рівень антитіл до тироглобуліну та тиропероксидази. Діагностичне значення має виявлення ІСЦЗ, але ці імунoglobуліни виявляють і при інших аутоімунних захворюваннях щитовидної залози (наприклад, тироїдиті Гашімото). Сканування щитовидної залози з радіоактивним йодом (I¹²³) та визначення коефіцієнта поглинання I¹²³ є, мабуть, найбільш важливими диференціально-діагностичними тестами. Підвищення коефіцієнта поглинання I¹²³ (рисунок) поряд із дифузним гомогенним накопиченням ізотопу в тканині щитовидної залози, підвищений рівень Т₃ та Т₄ сироватки крові, знижений рівень ТТГ та позитивний тест на ІСЦЗ дають змогу правильно діагностувати хворобу Грейвса у більшості випадків.

Який метод лікування хвороби Грейвса є найбільш ефективним?

2 Є кілька способів терапії хвороби Грейвса: застосування фармакологічних середників (напр., ПТУ або метимазолу), хірургічне видалення щитовидної залози (субтотальна тиректомія) та терапевтична абляція радіоактивним I¹³¹.

¹Цю назву вживають в англійських країнах. У європейських країнах поширений термін "базадова хвороба" (прим. ред.).



Рисунок. Сканограма пацієнтки з хворобою Грейвса. Показник поглинання радіоактивного йоду через 24 год. = 69%. Рівень тироксину у неї становив 16 мкг/дл (норма = 4,6–9,3), а рівень ТТГ — менш як 0,05 мкОд/мл (норма = 0,4–5).

Вибір терапії залежить від кількох чинників:

- ◆ важкості хвороби;
- ◆ ступеня збільшення залози;
- ◆ віку пацієнта;
- ◆ наявності тиротоксичних ускладнень, таких як орбітопатія (раніше вживали термін “офтальмопатія”);
- ◆ доступності радіоїодтерапії;
- ◆ наявності хірурга, який має досвід проведення операцій на щитовидній залозі.

Сполуки тіоаміду — препарати, які пригнічують йодизацію тироглобуліну та перетворення T_4 у більш активний T_3 в периферичних тканинах — є найважливішими медикаментозними середниками, що їх використовують у лікуванні хвороби Грейвса. Особи, котрим тіоаміди показані насамперед, це: дисципліновані (в сенсі ретельності прийому медикаментів) пацієнти віком до 45 років, вагітні жінки з ознаками тиротоксикозу, пацієнти з важкою орбітопатією, серцевою аритмією (надшлуночкова тахікардія або миготлива аритмія) і пацієнти, які готуються до тиректомії (як передопераційна підготовка).

Період піввиведення метимазолу складає приблизно 6 годин; ПТУ — близько 1,5 год. За нормальних умов кількарізний протягом дня прийом метимазолу забезпечує суттєвий антитироїдний ефект упродовж 24-х годин. Обидва препарати застосовують per os.

Рекомендована початкова доза ПТУ складає від 100 до 150 мг кожні 8 годин. Еквівалентна доза метимазолу — 20–30 мг 1–2 рази на день, хоча деякі клініцисти рекомендують ділити добову дозу на 4 прийоми. Такі дози ефективні у переважній більшості хворих, але окремі пацієнти можуть потребувати 1000–1200 мг/день ПТУ або 120 мг/день метимазолу через прискорений метаболізм препаратів.

Хоча прийом цих антитироїдних препаратів може дати певне клінічне поліпшення вже у перші тижні від початку терапії, об’єктивне покращення з поверненням до нормального метаболізму настає лише через 4–6 тижнів, що обумовлено накопиченням значної кількості T_4 всередині щитовидної залози. Як звичайно, ми очікуємо зменшення розмірів залози в 1/3 — 1/2 пацієнтів з хворобою Грейвса. Оскільки ПТУ та метимазол є вологенними середниками, їхній фармакологічний ефект може призвести до збільшення розмірів щитовидної залози. І все ж збільшення розмірів частіше сигналізує про надмірну дозу препарату і, як результат цього, — розвиток гіпотирозу та зростання рівня ТТГ, який стимулює гіперплазію щитовидної залози.

Терапію слід продовжувати 6–18 місяців з поступовим зниженням дози, орієнтуючись на поліпшення показників T_3 та T_4 . Невелика підтримуюча доза залишається до закінчення терапії.

Побічні дії сполук тіоаміду спостерігаються у менш як 1% тих, що отримують терапію. Попередьте пацієнтів, що необхідно звернутися до лікаря, якщо на тлі терапії з'явилися гарячка, висипання або стоматит. Це може свідчити про агранулоцитоз. Іноді в пацієнтів можуть збільшитися лімфовузли та слинні залози; зрідка — з'явиться люпус-синдром і ще рідше — холестатична жовтяниця.

Пацієнтів з агранулоцитозом слід госпіталізувати та проводити ретельне спостереження. Як звичайно, цей стан минає сам по собі, однак може виникнути потреба в застосуванні колонієстимулюючого фактору для корекції суттєвого зниження числа гранулоцитів.

Препарати йоду (йодиди) можуть викликати тимчасове зменшення секреції гормонів щитовидної залози шляхом пригнічення органічного зв'язування йоду (ефект Вольфа-Чайкова). Як звичайно, їх призначають через рот у формі насиченого розчину йодистого калію по 2—3 краплі кожні 8 годин, розчину Люголя по 3—5 крапель кожні 8 годин або іодату натрію (препарат для холецистографії) в дозі 1 г/добу. У невідкладних випадках рекомендують внутрішньовенне введення йодистого натрію в дозі 0,5 г кожні 12 годин. Починати терапію препаратами йоду слід не раніше, як через 48 годин після призначення сполук тіоаміду, які блокують дію тироїдних гормонів. В іншому випадку призначення препаратів йоду може посилити симптоми гіпертирозу.

Літію карбонат пригнічує продукування тироїдних гормонів, але достатнього клінічного досвіду використання цього препарату ще нема.

Сорбенти жовчних кислот (зокрема, холестирамін) знижують рівень T_4 в сироватці крові шляхом впливу на ентеро-печінкову циркуляцію T_4 .

Глюкокортикоїди (напр., дексаметазон) при застосуванні в комбінації з тіоамідами можуть пригнічувати як продукцію тироїдних гормонів, так і конверсію T_4 у T_3 . Ці препарати застосовують у пацієнтів з прогресуючою орбітопатією або у випадках "тироїдної бурі".

β -адреноблокатори (наприклад, пропранолол у дозі 40—80 мг кожні 6—8 годин) застосовують як додаткові препарати у зв'язку з їх здатністю пригнічувати периферичну конверсію T_4 у T_3 . Можна також використовувати атенолол, але перевагу віддають пропранололу. Відносні протипокази до застосування β -блокаторів мають пацієнти з бронхоспазмом (наприклад, при астмі або хронічному обструктивному захворюванні легень). Для пацієнтів із підвищеною реактивністю бронхолегеневої системи більше підходять кардіоселективні β -блокатори, такі як есмолол.

Відносні протипокази до застосування β -блокаторів мають також пацієнти з серцевими блокадами або хронічною серцевою недостатністю, звичайно, якщо причиною цієї недостатності не є тиротоксикоз. Не слід використовувати пропранолол під час вагітності, оскільки описано випадки пов'язаної з ним внутрішньоутробної затримки розвитку плода, постнатальної брадикардії та гіпоглікемії плода.

Радіоактивний йод є найпростішим, найбільш економним і, якщо казати про довготерміновий ефект, — найбільш ефективним методом терапії хвороби Грейвса. Як правило, він є методом вибору в терапії пацієнтів віком > 40—45 років, а також у хворих з помірними симптомами гіпертирозу і відносно невеликими розмірами вола. I^{131} може бути також оптимальним методом терапії для дітей раннього віку, проведення операції у яких має значно вищий ризик ускладнень у зв'язку з малими розмірами органів шиї та судин. Абсолютним протипоказом до проведення радіоїодтерапії є, звичайно ж, вагітність. Жінкам не слід вагітніти впродовж 6 місяців після закінчення терапії I^{131} .

Гіпотироз є звичним наслідком терапії I^{131} . Частота його сягає 20% у перший рік від проведення терапії і в подальшому зростає на 4—5% щорічно. Як звичайно, у всіх пацієнтів протягом 20 років розвивається гіпотироз.

Намагання зменшити вартість лікування викликало практику призначення високих доз I^{131} , які швидко призводять до постійного гіпотирозу. Відповідно до цієї схеми терапії відразу призначають також пожиттєву замісну терапію T_4 .

До ймовірних побічних ефектів радіоїодтерапії належать радіаційний тиродит та загострення гіпертирозу. Останнє ускладнення успішно лікують пропранололом. Питання про те, чи викликає терапія I^{131} погіршення в перебігу орбітопатії, не має однозначної відповіді. Як свідчать найновіші дослідження, майже всі пацієнти з хворобою Грейвса мають той чи інший ступінь орбітопатії, і є багато даних про те, що вираженість очних симптомів посилюється у більш як 50% хворих після проведення терапії I^{131} . До остаточного з'ясування цього питання поряд з I^{131} доцільно застосовувати глюкокортикоїди, особливо у пацієнтів з вираженими проявами орбітопатії. Не виявлено зв'язку між радіоїодтерапією та раком щитовидної залози або підвищенням частоти вроджених вад розвитку в пізніших поколіннях.

Хірургічне видалення або терапія I^{131} необхідні більшості пацієнтів з хворобою Грейвса, в яких терапія анти tiroїдними препаратами виявилась не ефективною. Хірургічне лікування є ефективним у 90% пацієнтів з неконтрольованим гіпертирозом.

Хірургічне лікування не слід, однак, проводити доти, доки з допомогою анти tiroїдних препаратів у пацієнта не буде досягнуто евтироїдного стану. Приблизно 1 тиждень перед хірургічним втручанням пацієнт повинен отримувати розчин Люголя або насичений розчин йодистого калію по 2–3 краплі тричі на день і пропранолол у дозі 20–40 мг кожні 6 годин, щоб зменшити васкуляризацію залози. До післяоперативних ускладнень належать гіпопаратироз, параліч голосових зв'язок і рецидив гіпертирозу (якщо резекція була недостатньою).

Як можна передбачити ефективність терапії анти tiroїдними препаратами в мого пацієнта?

3 Неможливо передбачити, чи вдасться вилікувати пацієнта застосуванням самих лише медикаментозних препаратів. Терапія сполуками тіоаміду дає шанс вилікуватись, або мати постійну ремісію 20–40% пацієнтам з хворобою Грейвса. На жаль, від 60% до 80% пацієнтів матимуть рецидив.

Незважаючи на спроби використання різних біохімічних тестів для визначення величини дози і тривалості терапії тіоамідними препаратами, а також прогнозування ймовірності ремісії, жоден з цих тестів не став достатньо ефективним та надійним для планування індивідуальної схеми терапії. Крім того, багато з цих тестів є технічно складними та дорогими.

До них належать: визначення ТТГ сироватки чутливим методом, тест супресії щитовидної залози трийодтироніном, тест з тиротропін-релізинг-гормоном (ТРГ), визначення тироглобуліну, антитіл до тиропероксидази та тироглобуліну, ТТГ-імуноглобуліну, антитіл до рецепторів ТТГ, співвідношення T_3 до T_4 та HLA-типівання. Під час терапії рекомендуємо регулярно проводити моніторинг стану пацієнта за рівнями T_4 та ТТГ.

Якою повинна бути терапія хвороби Грейвса у вагітних?

4 Хвороба Грейвса у вагітних є серйозною і складною проблемою. Багато рутинних лабораторних досліджень у цьому випадку не інформативні: наприклад, визначення T_4 радіоімунним методом неможливе через вплив високих доз естрогенів на тироксинзв'язуючі глобуліни. Тому слід користуватись визначенням вільного T_4 та ТТГ сироватки. Результати цих тестів не залежать від рівня тироксинзв'язуючих глобулінів.

Хворобу Грейвса у вагітних, як правило, лікують антитироїдними препаратами. Однак і ПТУ, і метимазол, проходять через плаценту, тому можуть викликати внутрішньоутробний гіпотироз та воло у плода. Спроби уникнути цих небажаних ефектів додаванням препаратів T_4 виявились малоефективними: лише незначна кількість тироксину проникає через плаценту до плода. У вагітних жінок і матерів-годувальниць з двох препаратів перевагу віддають ПТУ, оскільки він у меншій кількості проникає через плаценту та потрапляє у грудне молоко. Застосування бета-блокаторів не рекомендують через можливі побічні ефекти у плода.

У час вагітності може настати спонтанне поліпшення перебігу хвороби Грейвса внаслідок посилення імуносупресії. Тому пацієнти, як звичайно, потребують відносно невеликих доз антитироїдних препаратів і, якщо виникає ремісія, терапію можна відмінити. Необхідно проводити ретельний моніторинг тироїдного статусу у вагітних, уникати гіпотирозу в матері і, відповідно, гіпотирозу та збільшення розмірів щитовидної залози у плода.

Як лікують “тироїдну бурю”?

5 Причина “тироїдної бурі” (раптового важкого гіпертирозу) невідома. У пацієнта, як правило, спостерігається гіпертермія, але рівень тироїдних гормонів суттєво не відрізняється від їх рівня в інших пацієнтів з гіпертирозом.

Часто цей стан виникає на тлі інфекції, травми, вагітності, хірургічного втручання, або зрідка терапії радіоактивним йодом пацієнтів похилого віку. Діагностика не є складною у пацієнтів з раніше виявленим гіпертирозом, проблеми можуть виникнути, якщо цю хворобу раніше не підозрювали.

Терапія повинна бути призначена якнайшвидше. За наявності гіпертермії рівень летальності є високим. Призначте підтримуючу терапію: спокій, легку седацию, протигарячкові середники, при потребі — корекцію водного та електролітного балансу. Ретельно обстежте пацієнта на наявність супутніх інфекцій і, якщо це потрібно, призначте відповідну антибактеріальну терапію. Такий пацієнт потребує постійного спостереження медичного персоналу.

Оскільки причина “тироїдної бурі” залишається нез’ясованою, то нема і “найкращого” способу терапії. Специфічної терапії, яка б від’єднувала тироїдні гормони від їх рецепторів у периферичних тканинах, немає. Були спроби застосування плазмаферезу, однак переконливих даних стосовно ефективності цього методу нема.

Основа терапії складає застосування:

◆ Пропранололу, через рот, 10—40 мг кожні 4—6 годин; або (у випадках неконтрольованої тахікардії з небезпекою розвитку серцевої недостатності) внутрішньовенно, 1 мг/хв протягом 2—10 хвилин. Внутрішньовенну дозу вводять титровано, залежно від пульсу, до зниження його частоти < 100 ударів/хвилину. Є відносні протипокази до застосування пропранололу у вагітних.

◆ ПТУ у високих дозах: 600—1000 мг/день через назогастральну трубку або через пряму кишку.

◆ Йодистого натрію, через рот (розчин Люголя) або внутрішньовенно, після прийому першої дози ПТУ.

Йодиди є найбільш ефективними блокаторами секреції гормонів щитовидної залози. ПТУ блокує синтез T_4 та периферичну конверсію T_4 у T_3 . Пропранолол також блокує конверсію T_4 , а крім того, — деякі симпатикотонічні периферичні ефекти тироїдних гормонів.

Переклад *Ігоря Грицюка*