

М. В. Лобанова

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ИЛИ ЯТРОГЕННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ

УО «Минский государственный медицинский колледж»,
«3-я ГКБ г. Минска им. Е. В. Клумова»

М. V. Lobanova

MEDICAMENTOUS OR YATROGENNY TIROTOKSIKOZ

Медикаментозный (ятрогенный) тиреотоксикоз — это синдром тиреотоксикоза, вызванный избыточным введением препаратов тиреоидных гормонов (тироксина, эутирокса) в качестве заместительной терапии при лечении предшествующего гипотиреоза.

Своеобразное течение клинической картины тиреотоксикоза у пожилых людей является одним из важных факторов несвоевременного распознавания причины аритмии, сердечной недостаточности, кахексии, нарушения мозгового кровообращения, деменции и депрессии пациента.

Различают:

1. Легкое течение тиреотоксикоза

— частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 ударов в 1 минуту;

- нет мерцательной аритмии;
- нет резкого похудения;
- слабый тремор рук;
- работоспособность снижена незначительно.

2. Тиреотоксикоз средней тяжести

- ЧСС 100–120 ударов в 1 минуту;
- увеличение пульсового давления;
- аритмия;
- более выраженное похудание (до 10 кг);
- сильный тремор;
- работоспособность снижена.

3. Тяжелое течение тиреотоксикоза (наличие осложнений):

- ЧСС более 120 ударов в 1 минуту;
- мерцательная аритмия (трепетание предсердий);
- сердечная недостаточность;
- дистрофические изменения паренхиматозных органов;
- тирогенная относительная надпочечниковая недостаточность;
- дефицит массы тела;
- тиреотоксический психоз;
- трудоспособность утрачена.

Суточная потребность йода составляет в республике Беларусь (РБ) 150–250 мкг, в странах Европы — 300 мкг, в США — более 500 мкг. Это иллюстрирует географическую эндемичность территорий и обязует более внимательно относиться к дозе заместительной терапии у нас в РБ, не забывая и последствия Чернобыльской аварии. Развитие медикаментозного тиреотоксикоза обусловлено приемом тиреоидных препаратов в более высоких дозах по сравнению с физиологической секрецией гормона. В клинической практике препараты щитовидной железы (ЩЖ) применяют для лечения гипотиреоза по принципу заместительной терапии и как метод супрессивной терапии при

раке ЩЖ или доброкачественных узлах. Лечебный эффект связан с непосредственным воздействием тиреоидных препаратов на интенсивность обменных процессов, что способствует уменьшению жировых депо и увеличению выделения жидкости из организма.

Начальные дозы тиреоидных гормонов назначают в зависимости от степени тяжести тиреоидной недостаточности, возраста, наличия сопутствующих заболеваний. У взрослых лечение обычно начинают с доз, меньших, чем те, которые необходимы для поддержания эутиреоидного состояния, т.к. быстрое повышение обменных процессов может привести к появлению стенокардии, аритмии, сердечной недостаточности. Повышение дозы тиреоидных гормонов должно быть осторожное, особенно у лиц пожилого возраста. Суточная доза для взрослых составляет 1,7 мкг/кг, для детей до 4 мкг/кг. Для пациентов старше 50 лет или молодых, но с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, лечение начинают с 25–50 мкг/сутки. Под контролем клинических и лабораторных данных доза тирокина увеличивается до 100–200 мкг/сутки. (1, 3, 5) Создавшаяся слабая гипертироксинемия может вызвать отклонение в равновесии между липосинтетическими и липолитическими процессами и привести к усиленной мобилизации жира и воды из подкожных тканей, к уменьшению веса и отеков. В таких случаях относительно более высокая тироксинемия вызовет различное по степени повышение основного обмена, что приведет к проявлениям симптомов тиреотоксикоза: тахикардия, адинамия, повышенная потливость, нервозность, быстрая потеря веса и др.

Клинические проявления медикаментозного тиреотоксикоза:

- нервозность, раздражительность, эмоциональная лабильность, бессонница
- потливость
- тремор, усиление сухожильных рефлексов
- плохая переносимость жары, повышение температуры тела, гипергидроз
- сердцебиение, тахикардия, аритмия
- одышка
- потеря массы тела на фоне нормального или повышенного аппетита
- неустойчивый стул, тошнота
- повышенная утомляемость, слабость.

Клиническая картина тиреотоксикоза у пожилых пациентов, как правило, не имеет классического течения, типичного для молодого и среднего возраста. Тиреотоксикоз у пожилых лиц протекает со «смазанной» клинической картиной, на первый план выступает синдром слабости си-

нусового узла, который проявляется брадикардией, пароксизмами суправентрикулярной тахикардии, мерцательной аритмией. Избыток тиреоидных гормонов приводит к нарушению метаболических процессов, повышению потребности миокарда в кислороде, снижению толерантности к физической нагрузке, формированию «тиреотоксического сердца». Основными признаками являются тахикардия, аритмия, мерцание предсердий, одышка даже при малой физической нагрузке, боли в области сердца, похудание. У пациентов пожилого возраста признаки сердечной недостаточности затмевают клинические признаки тиреотоксикоза. Даже при лёгком тиреотоксикозе наблюдаются нервно-психические расстройства: раздражительность, обидчивость, беспокойство, апатия, когнитивная дезорганизация, нарушения памяти, реакции и внимания. Есть основания расценивать субклиническую гиперфункцию щитовидной железы как фактор риска развития старческой деменции. Различная чувствительность отдельных систем в отношении действия тиреоидных гормонов является причиной того, что сначала при умеренном превышении доз тиреоидных препаратов на передний план выступают кардиологические симптомы, неврологические явления. Развивается субклинический тиреотоксикоз. Моносимптомность кардиологических нарушений является важным признаком ранней фазы тиреотоксикоза и это следует иметь в виду при комплексном осмотре пациента, при аритмии, не поддающейся лечению. Если появившиеся нарушения остаются без должного внимания, клиника нарастает и проявляется типичными симптомами тиреотоксикоза.

Методы исследования:

1. Субъективный метод — опрос. Жалобы, анамнез заболевания (оперативное лечение щитовидной железы, предыдущие данные исследования, доза тиреоидных препаратов), анамнез жизни (профессия, вредность производства, служба в армии и др.).

2. Объективный метод — осмотр. Вес, рост. Пальпация щитовидной железы (её размеры, место расположения, наличие уплотнений, болезненности, подвижность при акте глотания), кожных покровов, определение тремора, глазных симптомов. Прослушивание сердца (ЧСС, пульс, дефицит пульса, АД, пульсовое давление). Пальпация живота. Стул.

3. Лабораторные методы исследования: Общий анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, холестерин, фосфолипиды, свободные жирные кислоты), гормональный анализ крови (тиреотропный гормон — ТТГ, тироксин — T_{4cb} , титр антител к тиреоглобулину — ТГ, к тиреопероксидазе — ТПО, кортизол). При клиническом тиреотоксикозе уровень ТТГ снижен, уровень T_{4cb} повышен.

При субклиническом тиреотоксикозе уровень ТТГ в пределах нормы, уровень T_{4cb} — верхние границы нормы. При тиреотоксикозе наблюдается гипергликемия, снижение холестерина, при гипотиреозе — повышение холестерина.

4. Функционально-инструментальные методы исследования: ЭКГ (синусовая тахикардия, мерцательная аритмия, экстрасистолия), УЗИ щитовидной железы, сканирование щитовидной железы с использованием радиоактивного йода, рентгенография шейно-грудного отдела позвоночника, компьютерная и ядерно-магнитная томография щитовидной железы.

Лечение гипотиреоза должно проводиться с учётом возраста пациента, сопутствующих заболеваний, наличия осложнений. Основным методом лечения является заме-

стительная терапия тиреоидными препаратами (тироксин, эутирокс). Лечение, как взрослых, так и пациентов пожилого возраста, следует начинать с малых доз с постепенным повышением и доведением дозы до индивидуально необходимой.

В среднем полная заместительная доза тирокина составляет 1,6 мкг/кг в сутки для взрослых, для пожилых — 1,0 мкг/кг. Стандартное титрование предполагает начало с 50—100 мкг/сутки с увеличением на 25 мкг/сутки каждые 6—8 недель до достижения целевых значений ТТГ, при этом у лиц до 50 лет без тяжелой сопутствующей патологии полная заместительная доза назначается сразу. Для пациентов пожилого возраста и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы начальная доза тирокина составляет 12,5—25 мкг/сутки, увеличивая ее на 12,5—25 мкг/сутки каждые 6—8 недель (1, 3—5). Критериями эффективности лечения у этих больных должны служить выраженность клинических проявлений гипотиреоза и уровень холестерина в сыворотке крови.

Основной обмен целесообразно сохранить на среднем уровне. При появлении в процессе лечения тиреоидных симптомов передозировки (тахикардия, аритмия, повышенная психическая возбудимость, тремор конечностей) следует вернуться к исходной дозе препарата (2).

Период полувыведения тирокина составляет 1 неделю, для поддержания стабильного уровня его назначают 1 раз в день. Устойчивая концентрация наблюдается через 3—5 периодов полувыведения (3—5 недель), уровень ТТГ в ответ на изменение концентрации T_4 происходит через 6—8 недель. Оценка уровня ТТГ проводится через 6—8 недель после изменения дозы тирокина. После нормализации уровня ТТГ в дальнейшем на подобранной дозе тирокина проводится контроль уровня ТТГ 1 раз в год (1, 3—5).

Более рационально одновременное гормональное исследование ТТГ и T_{4cb} , биохимическое исследование (холестерина, фосфолипидов).

Часто наблюдается парадоксальное повышение уровня T_{4cb} и ТТГ, особенно в пожилом возрасте, что говорит о сложности заболеваний щитовидной железы, о сопутствующей патологии других органов и тканей.

В практической деятельности нами замечен высокий процент патологии печени у тиреологических пациентов, как при тиреотоксикозе, так и при гипотиреозе. Известно, что тканевой тиреоидный статус зависит не только от секреции тирокина, но также и от уровня метаболизма тиреоидных гормонов, доставки T_3 к ядерным рецепторам и распределения и функционирования самих тиреоидных рецепторов. Помимо центральной роли в дейодировании тиреоидных гормонов с образованием их более активных и инактивированных форм, печень выполняет специфические функции, связанные с транспортом и метаболизмом тиреоидных гормонов (10).

Как показано в исследованиях с ^{131}I , за один пассаж печень экстрагирует 5—10% плазматического T_4 . Эта величина значительно превышает количество свободного T_4 , доставляемого с кровотоком в печень, что указывает на доступность для тканевого захвата существенной части белково-связанного T_4 . Было показано, что транспорт T_4 и T_3 через мембрану гепатоцитов является активным и носит стереоспецифический и энергозависимый характер. В печени синтезируется ряд плазматических белков, которые связывают липофильные тиреоидные гормоны, в результа-

те чего формируется большой, быстро обмениваемый пул гормонов в циркуляции. В плазме 99 % тиреоидных гормонов связано с тироксин-связывающим глобулином, тироксин-связывающим преальбумином и альбумином (7–9). Другими словами, состояние печени играет большую роль в действии тиреоидных гормонов. Для реализации, ускорения и поддержания эутиреоидного состояния пациента следует назначать гепатопротекторы и витаминотерапию (10).

Пример № 1:

Больной П., 86 лет, находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении 3-ей ГКБ г. Минска (доставлен скорой помощью) с диагнозом: ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз. Перманентная форма фибрилляции предсердий с тахисистолией желудочков. НПБ, двусторонний гидроторакс. АГ П, риск 4. ДЭП П-Ш ст. с синдромом паркинсонизма, астенизацией. Полифакторная анемия, легкая степень тяжести.

На консультацию пригласили эндокринолога.

Были предъявлены жалобы на чувство давления в области щитовидной железы, затруднённый акт проглатывания, одышку в покое, общую слабость и недомогание.

От гипотиреоза принимает эутирокс в дозе 75 мкг в сутки в течение 5 лет, от сахарного диабета — гликлазид, 60 мг, 1 табл. утром. Служил во флоте.

Объективно: Состояние пациента средней тяжести, находится в лежачем положении.

Больной правильного телосложения, пониженного питания. Резко выражен тремор. Кожные покровы обычной влажности. Щитовидная железа гиперплазирована Ш ст. за счёт уплотнений в области обеих долей, безболезненна, подвижна при акте глотания. Тоны сердца глухие, пульс 92 удара в 1 мин., аритмичен. В лёгких дыхание поверхностное, в нижних долях с обеих сторон не прослушивается. Живот мягкий, печень на 2 см выступает из-под правого края рёберной дуги, безболезненна. Стул ежедневно.

Лабораторные данные:

Общий анализ крови: $Eg -3, 73 \cdot 10^{12} / л$, $Hb-109 г/л$, $Tr-248 \cdot 10^9 / л$, $L - 13, 3 \cdot 10^9 / л$, $э -1\%$, $п - 5\%$, $с - 77\%$, $л - 12\%$, $м-5\%$, $СОЭ 18 мм/час$.

Биохимический анализ крови: общ. билирубин — 15,16, общ. белок — 57,3, мочевины — 9,95, креатинин — 86,77, глюкоза — 4,29, АЛТ — 9,58, АСТ — 12,41, холестерин — 2,31, триглицериды — 0,59, ЛПНП — 1,57, ЛПВП — 0,56, К — 4,63.

Гликемия: 7,42, 4,66 ммоль/л

Общий анализ мочи: соломенно-жёлтая, прозрачная, удельный вес 1020, рН 5,5, белок — 0,2, сахар нет, $Eg - 4,3$, $L - 15,5$, цилиндры 2,1, оксалаты.

Рентген органов гр.кл.: Субтотальное затемнение правой половины грудной клетки. Жидкость в плевральной полости слева до уровня 7 ребра. Видимые лёгкие без очаговых и инфильтративных теней. Легочной рисунок усилен по всем полям с двух сторон. Диффузный пневмосклероз. Левый корень малоструктурный, правый — не просматривается. Ао-склерозирована. Заключение: Двусторонний гидроторакс.

ЭКГ: Фибрилляция предсердий с тахисистолией желудочков. Нормальное положение ЭОС. Одиночная желудочковая экстрасистолия. Признаки гипертрофии левого желудочка. В динамике — реже ЧСС.

На основании субъективного, объективного, лабораторно-инструментального исследования был поставлен

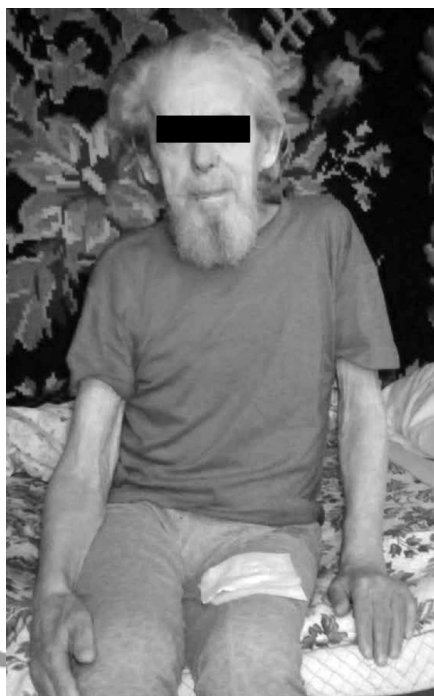


Рис. 1. Пациент П., 86 лет, с диагнозом: Аутоиммунный тиреоидит с узлами. Состояние клинического тиреотоксикоза на фоне 75 мкг эутирокса в день (болезнь Пламмера). (на фотографии пациент после отмены эутирокса в течение 1 месяца).

диагноз: Аутоиммунный тиреоидит с узлами. Тиреотоксикоз средней степени тяжести на фоне 75 мкг эутирокса в день (болезнь Пламмера). Сахарный диабет 2 тип в ст. клинико-метаболической компенсации. Диабетическая полинейропатия, дистальная форма. ИМТ 17 кг/м².

Рекомендовано:

1. Стол Д-П +П завтрак + П ужин.
2. Эутирокс — отменить.
3. Гликлазид (60 мг) полтаблетки утром.
4. Эссенцикапс-форте (300 мг) по 2 капс. 3 раза в день.
5. Уменьшить дозу мочегонных.
6. УЗИ щитовидной железы.
7. Анализ крови на гормоны щитовидной железы (T_{4cb} , ТТГ, титр ат ТГ, ТПО).
8. Профиль гликемии.
9. Наблюдение эндокринолога.

Пример № 2:

Больная Т., 74 лет, находилась на стационарном лечении в кардиологическом отделении 3-ей ГКБ г. Минска (доставлена скорой помощью) с диагнозом: ИБС: Постинфарктный (2006) и атеросклеротический кардиосклероз. ЭКС (2008). Перманентная форма фибрилляции предсердий с нормосистолией желудочков. НПБ. АГ П, риск 4. Дислипидемия. ДЭП П ст. с астенизацией.

На консультацию пригласили эндокринолога.

Были предъявлены жалобы на затруднённый акт проглатывания, учащённое сердцебиение, чувство «замирания» сердца, одышку в покое, горечь во рту, тошноту утром, общую слабость и недомогание.

От гипотиреоза принимала эутирокс в дозе 125 мкг утром, в течение 6 лет, от сахарного диабета — гликла-

зид (60 мг) 2 табл. утром, метформин (850) 1 табл. днём и вечером.

Объективно: Больная правильного телосложения, повышенного питания. Кожные покровы обычной влажностью. Щитовидная железа гиперплазирована 2–3 ст., безболезненна, подвижна при акте глотания. Офтальмопатия 1–2 ст. Тоны сердца глухие, на аорте акцент П тона, пульс 72 удара в 1 мин., аритмичен. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, печень на 5 см выступает из-под правого края рёберной дуги, чувствительна при пальпации. Симптом поколачивания по пояснице положительен с обеих сторон. Пульсация на *a.dorsalis pedis d.*, *s.* ослаблена с обеих сторон. Стул ежедневно.

Лабораторные данные:

Общий анализ крови: $E_r -4, 5 \cdot 10^{12}/л$, $Hb-141 г/л$, $Tr-197 \cdot 10^9/л$, $L - 7, 8 \cdot 10^9/л$, $\varepsilon -1\%$, $p - 2\%$, $c -67\%$, $л - 25\%$, $m-5\%$, СОЭ 18 мм/час.

Биохимический анализ крови: общ. билирубин — 14,9, мочевины — 8,92, креатинин — 136,8, глюкоза — 5,79, АЛТ — 19,82, АСТ — 25,41, холестерин — 4,31, триглицериды — 1,86, ЛПНП — 2,87, ЛПВП — 0,99, К — 4,89.

Гликемия: 3,84, 4,66 ммоль/л, $HbA_{1c} - 6,1\%$.

Гормоны щитовидной железы: $T_{4cb} - 20,06$, ТТГ — 1,86.

Общий анализ мочи: соломенно-жёлтая, прозрачная, удельный вес 1022, рН 5,5, белок — 0,1, сахар нет, $E_r - 9,2$, $L - 769,2$, цилиндры 10,76, оксалаты.

Анализ мочи по Нечипоренко $L - 1,0$, $E_r - 0,3$

Рентген органов грудной клетки: Усилен легочной рисунком по всем полям с обеих сторон. Корни мало структурные. Синусы нечёткие. Аорта склерозирована. Сердце — границы расширены в поперечнике. Тень ЭКС слева. Заключение: R — признаки венозного застоя в МКК 2 ст.

ЭКГ: Ритм ЭКС в режиме желудочковой стимуляции с ЧСС 70 уд/мин. Фибрилляция предсердий с нормосистолией желудочков. Нормальное положение ЭОС. Признаки ГЛЖ, ишемии миокарда верхушечно-боковой области.

УЗИ почек: Почки обычной формы, размеры: правая — 98 × 53 мм, расположена обычно, паренхима 14 мм, эхогенность синуса повышена, контуры ровные, ЧЛС не расширена. В почечном синусе кисты 6–6,5 мм. Левая — 98 × 51 мм, расположена обычно, паренхима 14 мм, эхогенность синуса повышена, контуры ровные, ЧЛС не расширена. В почечном синусе кисты 8,5 мм. Кровоток при ЦДК не изменён, область надпочечников свободна. Заключение: Кисты почечного синуса в обеих почках. «Песок»? в обеих почках, уратоза не выявлено.

На основании субъективного, объективного, лабораторно-инструментального исследования был поставлен диагноз: Сахарный диабет, 2 тип ($HbA_{1c} - 6,1\%$). Диабетическая ангиопатия нижних конечностей. Диабетическая полинейропатия, дистальная форма. Диабетическая нефропатия. ХБП 2 МКБ. Жировой гепатоз (стеатоз). ИМТ 37 кг/м². НЖО 2 ст.

Аутоиммунный тиреодит. Тиреотоксикоз, лёгкое течение, на фоне 125 мкг эутирокса в день. Офтальмопатия 1–2 ст.

Рекомендовано:

1. Стол Д-П + П ужин.

2. Эутирокс — 75 мкг — по чётным, 50 мкг — по нечётным дням.

3. Гликлазид (60 мг) 2 таблетки утром, полтаблетки вечером.

4. Метформин — отменить.

5. Эссенцикапс-форте (300 мг) по 2 капс. 3 раза в день.

6. УЗИ щитовидной железы.

7. Анализ крови на гормоны щитовидной железы (T_{4cb} , ТТГ, титр ат ТГ, ТПО).

8. Профиль гликемии.

9. Наблюдение эндокринолога.

На четвёртый день стационарного лечения самочувствие пациентки улучшилось: перестали беспокоить затруднённый акт проглатывания, учащённое сердцебиение, одышка, не тревожили тошнота и горечь во рту, сон стал спокойным.

В удовлетворительном состоянии больная была переведена на амбулаторное лечение.

Выводы

1. Для пациентов пожилого возраста и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы ятрогенный (медикаментозный) тиреотоксикоз может быть вызван передозировкой тиреоидных препаратов и оказать неблагоприятное воздействие.

2. Для пациентов старше 60 лет и сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы начальная доза тиреоидных препаратов не должна превышать 25–50 мкг/сутки, необходим постоянный контроль клинических и лабораторных данных (T_{4cb} , ТТГ, холестерин).

3. Основной обмен целесообразно сохранить на среднем уровне. При появлении в процессе лечения тиреоидных симптомов передозировки (тахикардия, аритмия, повышенная психическая возбудимость, тремор конечностей) следует вернуться к исходной дозе препарата.

4. Подключение гепатопротекторов и витаминов к заместительной терапии усиливает и ускоряет реализацию малых доз тиреоидных гормонов.

Литература

1. Балаболкин, М. И. Эндокринология. М.: «Универсум паблишинг», 1998.

2. Баранов, В. Г. Руководство по эндокринной патологии. Л., «Медицина», 1977.

3. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

4. Куликова, В. В. Дисфункция щитовидной железы у пожилых. Руководство для врачей. Нижний Новгород, 2007.

5. Фадеев, В. В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста // *Thyroid international*. 2007, 3, с. 1–16.

6. Rehman, S. U., Cope D. W., Senseney A. D., Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients // *South Med J*. 2005; 98: 543–549.

7. Гарднер, Д., Шобек Д. Базисная клиническая эндокринология. Пер. с англ., книга вторая. М., 2011.

8. Malik, R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Quart. J. Med.* 2002, 95 (9), p. 559–56.

9. Van Steenberghe, W., Fevery J, De Vos R, Leyten R, Heirwegh KP, De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. I. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the hepatic transport of bilirubin mono- and diconjugates in the Wistar rat. *Hepatology* 1989; 9:314–21.

10. Лобанова, М. В. Комплексное лечение гипотиреоза. *Военная медицина*. 2016. № 4, с. 134–140.

Поступила 13.03.2017 г.