

Ж. А. БЕЗЛЕР, Т. Н. ВОЙТОВИЧ

ГИПЕРТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ

Минск БГМУ 2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Ж. А. БЕЗЛЕР, Т. Н. ВОЙТОВИЧ

ГИПЕРТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2017

УДК 616.441-008.63-053.2(075.8)

ББК 54.15я73

Б39

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 21.09.2016 г., протокол №2

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. А. В. Солнцева; канд. мед. наук, доц. О. Н. Волкова

Безлер, Ж. А.

Б39 Гипертиреоз у детей : учеб.-метод. пособие / Ж. А. Безлер, Т. Н. Войтович. – Минск : БГМУ, 2017. – 31 с.

ISBN 978-985-567-692-9.

Изложены сведения о биосинтезе, регуляции и эффектах гормонов щитовидной железы; причины, патогенез и клинические проявления гипертиреоза у детей. Рассмотрены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, а также принципы терапии различных форм тиреотоксикоза.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического факультета, врачей-интернов и клинических ординаторов.

УДК 616.441-008.63-053.2(075.8)

ББК 54.15я73

ISBN 978-985-567-692-9

© Безлер Ж. А., Войтович Т. Н., 2017
© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2017

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИТ — аутоиммунный тиреоидит
АТ ТГ — антитела к тиреоглобулину
АТ ТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе
ТТГ — тиреотропный гормон
АТ рТТГ — антитела к рецептору ТТГ
ДЙТ — дийодтирозин
ДТЗ — диффузный токсический зоб
МЙТ — монойодтирозин
Т3 — трийодтиронин
Т4 — тироксин
ЩЖ — щитовидная железа

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Изложенный материал рассматривается согласно учебной программе для специальности 1-79 01 02 «Педиатрия» в рамках темы «Болезни щитовидной железы. Гипотиреоз и гипертиреоз. Эндемический зоб».

Общее время занятия — 6 ч.

За последние годы значительно увеличилось количество детей с заболеваниями ЩЖ, включая заболевания, протекающие с синдромом тиреотоксикоза. Врач любой специальности должен уметь диагностировать заболевания ЩЖ и определять состояние ее функции. Актуальность этого вопроса подчеркивается тем, что несвоевременная (поздняя) диагностика и начало лечения заболеваний ЩЖ может привести к развитию тяжелых, порой необратимых процессов со стороны нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма и к инвалидности у детей.

Цель занятия: научиться диагностировать заболевания ЩЖ у детей, протекающие с гипертиреозом, дифференцированно назначать медикаментозное лечение с учетом возраста ребенка.

Задачи занятия. Студент должен знать:

- биосинтез и регуляцию гормонов ЩЖ;
- определение гипертиреоза;
- этиопатогенез заболеваний, протекающих с гипертиреозом (болезнь Грейвса–Базедова, АИТ, острый и подострый тиреоидиты);

- особенности клинической картины заболеваний ЩЖ с гипертиреозом у детей;
- диагностику и дифференциальный диагноз заболеваний с гипертиреозом у детей;
- принципы лечения данных заболеваний, перечислить препараты и запомнить их возрастные дозировки;

Студенту необходимо овладеть навыками:

- выявления пациентов с заболеваниями ЩЖ;
- обследования пациентов с заболеваниями ЩЖ (уметь пальпировать ЩЖ с установлением степени зоба, определять глазные симптомы, симптомы поражения нервной, сердечно-сосудистой систем);
- интерпретации лабораторных и инструментальных результатов обследования;
- выписки рецептов.

Также он должен уметь:

- собирать анамнез;
- составлять план обследования;
- проводить клиническое обследование пациента;
- составлять алгоритм диагностики;
- проводить дифференциальную диагностику и обосновывать диагноз;
- определять метод лечения (медикаментозная терапия, хирургическое лечение).

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- из нормальной анатомии человека — строение ЩЖ;
- биологической химии — строение и механизм действия гормонов ЩЖ (тироксин, Т3);
- нормальной физиологии — физиологические эффекты гормонов ЩЖ на процессы обмена (липидный, углеводный, белковый); регуляцию секреции гормонов ЩЖ (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось);
- фармакологии — фармакологию тиреоидных и антитиреоидных средств;
- пропедевтики детских болезней — методику обследования ЩЖ.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Какие физиологические и биохимические процессы регулируют гормоны ЩЖ?
2. Как осуществляется регуляция синтеза гормонов ЩЖ?
3. В чем заключаются физиологические эффекты гормонов тироксина и Т3?

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Каковы основные причины развития гипертиреоза у детей?
2. Дайте определение болезни Грейвса–Базедова.

3. Какие основные этиологические факторы и патомеханизм гипертиреоза при болезни Грейвса–Базедова?
4. Назовите клинические симптомы болезни Грейвса–Базедова.
5. Какие лабораторные показатели и инструментальные данные подтверждают болезнь Грейвса–Базедова?
6. Проведите дифференциальную диагностику заболеваний, протекающих с синдромом тиреотоксикоза.
7. Какие существуют методы лечения болезни Грейвса–Базедова? Механизм действия тиреостатиков.
8. В чем заключается неотложная помощь при тиреотоксическом кризе?

БИОСИНТЕЗ И РЕГУЛЯЦИЯ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основной функцией ЩЖ является синтез гормонов Т4 и 3,5,3'-трийодтиронина (Т3). Исходными продуктами биосинтеза тиреоидных гормонов служат аминокислота тирозин и йод. Суточная потребность в йоде в зависимости от возраста составляет 90–200 мкг. Биосинтез тиреоидных гормонов происходит в несколько этапов.

1-й этап — захват и накопление йода в тиреоцитах ЩЖ. Йод поступает в организм в основном через желудочно-кишечный тракт с пищей и водой и всасывается в виде йодидов, которые с током крови достигают ЩЖ. Ткань ЩЖ обладает сродством к йоду и способна его захватывать против электрохимического и концентрационного градиентов благодаря действию системы активного транспорта и $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -азы в базальной мембране тиреоцитов. Анионы тиоцианат, перхлорат и пертехнетат конкурентно ингибируют транспорт йода в ЩЖ. Концентрация свободного йода в тиреоцитах поддерживается в 30–40 раз более высокой, чем в плазме крови.

2-й этап — окисление йодида до молекулярного йода внутри тиреоцита. Этот этап происходит с помощью фермента тиреопероксидазы и перекиси водорода (H_2O_2) в качестве акцептора электронов. Тиреопероксидаза непосредственно связана с мембраной тиреоцита. Процесс контролируется ТТГ.

3-й этап — органификация йода. Молекулярная форма йода высокоактивна, йод быстро связывается с молекулой аминокислоты тирозина, содержащейся в тиреоглобулине. Йодирование тиреоглобулина происходит на поверхности раздела клетка–коллоид, примыкающего к апикальной мембране. При связывании йода с одной молекулой тирозина образуется 3-моно-йодтирозин (МЙТ), с двумя молекулами — 3,5-дийодтирозин (ДЙТ), которые продолжают оставаться связанными с тиреоглобулином.

4-й этап — окислительная конденсация. Под влиянием окислительных ферментов из двух молекул ДЙТ образуется Т4 (тетрайодтиронин), из МЙТ и ДЙТ — Т3. Биологически активными являются лишь L-формы (L-изо-

меры) гормонов ЩЖ. Процесс образования Т4 и Т3 происходит в тиреоците на молекуле тиреоглобулина, затем Т4 и Т3 перемещаются в просвет фолликула, где и накапливаются. Количество тиреоидных гормонов, депонированных в ЩЖ, таково, что их хватит для поддержания состояния эутиреоза более месяца.

5-й этап — секреция или высвобождение гормонов в кровь. При снижении уровня тиреоидных гормонов в крови (по принципу обратной связи) увеличивается выделение аденогипофизом ТТГ. Последний связывается с рецепторами ЩЖ, активирует аденилатциклазу. В результате увеличивается количество цАМФ, активируется транспорт тиреоглобулина с содержащимися в нем Т3 и Т4 из просвета фолликула к лизосомам тиреоцита, где под влиянием протеолитических ферментов осуществляется протеолиз тиреоглобулина с выделением Т3 и Т4, диффундирующих через базальную мембрану тиреоцита в кровеносные капилляры. При этом высвобождается небольшое количество тиреоглобулина. Остатки МЙТ и ДЙТ, не вступившие ранее в реакцию конденсации, под действием фермента дейодиназы дейодируются с выделением свободного йода в плазму тиреоцита и вновь используются для синтеза тиреоидных гормонов. При дефекте дейодиназы происходит избыточная потеря йода в виде МЙТ и ДЙТ с мочой. В отличие от дейодиназ периферических тканей этот фермент не действует на Т4 и Т3.

Тироксин является основным из гормонов, продуцируемых ЩЖ, однако, Т3 в 3–4 раза метаболически активнее, чем Т4. Лишь 20 % Т3, циркулирующего в крови, секретруется ЩЖ, остальные 80 % образуются в результате дейодирования Т4 под влиянием фермента 5'-дейодиназы в печени, почках и других периферических тканях. В ЩЖ также содержится 5'-дейодиназа, активность которой возрастает при йодном дефиците, что способствует увеличению образования в таких условиях гормона Т3 с более высокой метаболической активностью.

На долю Т3 приходится большая часть физиологического действия тиреоидных гормонов. Количество Т4 больше, чем Т3, но он слабо связывается с ядерными рецепторами, и его физиологическое действие преимущественно опосредовано превращением в Т3. В связи с этим Т4 часто называют прогормоном Т3. Наряду с Т3 (3,5,3'-трийодтиронин) при дейодировании Т4 5'-дейодиназой α -кольца образуется неактивный реверсивный Т3 (3,3',5'-трийодтиронин, рТ3).

Циркулирующие в крови гормоны ЩЖ (Т3, Т4) прочно связаны с тироксинсвязывающими белками, в основном с тироксинсвязывающим глобулином (75–80 %), причем Т4 связывается более прочно. Меньшее значение имеют тироксинсвязывающий преальбумин — 15 %, альбумин — 5–10 %, семейство апопротеинов, иммуноглобулины. Тироксинсвязывающие белки создают внежелезистое депо тиреоидных гормонов, тем самым обеспечивая постоянную доставку гормонов ко всем тканям в зависимости от их потреб-

ности. Концентрация или связывающая способность тироксинсвязывающего глобулина нарушается при многих патологических состояниях. Эти показатели следует принимать во внимание при интерпретации уровней Т4 и Т3. В норме содержание в плазме крови Т4 составляет около 8 мкг/л (103 нмоль/л), а Т3 — около 0,15 мкг/л (2,3 нмоль/л). Из этого общего количества в свободном виде в крови циркулируют лишь 0,04 % Т4 и 0,4 % Т3. Однако именно свободная фракция гормонов обуславливает присутствие им физиологические эффекты.

Регуляция функции ЩЖ осуществляется на трех уровнях: гипоталамическом, гипофизарном и тиреоидном (рис. 1). Главным фактором регуляции функции ЩЖ является ТТГ, (тиреотропин) — гликопротеин, продуцируемый и секретируемый передней долей гипофиза. Его действие на секрецию тиреоидных гормонов опосредовано активацией аденилатциклазы в клетках ЩЖ. Выработку ТТГ стимулирует тиреолиберин, который синтезируется гипоталамусом и секретируется в гипофиз. Секрецию тиреолиберина тормозят соматостатин, дофамин, которые также угнетают продукцию тиреотропина.

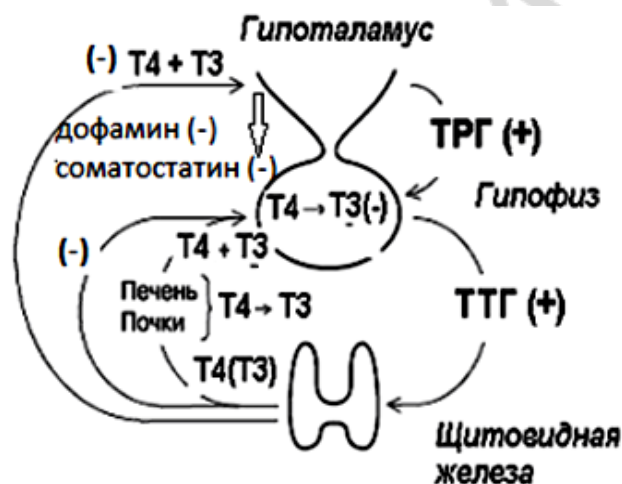


Рис. 1. Регуляция функции щитовидной железы

В случае сниженной продукции тиреоидных гормонов по принципу обратной связи в крови повышаются уровни ТТГ и тиреолиберина (отрицательная обратная связь). Избыток тиреолиберина или ТТГ приводит к гипертрофии и гиперплазии клеток ЩЖ, повышенному захвату ими йода и увеличению синтеза тиреоидных гормонов. Повышенный уровень тиреоидных гормонов соответственно тормозит продукцию ТТГ (положительная обратная связь). Кроме этого существует аутокринная регуляция ЩЖ, которая определяется уровнем йода в крови. Если йода мало, то ЩЖ активно его захватывает, и наоборот.

Дальнейший контроль уровня циркулирующих гормонов ЩЖ осуществляется на периферии. При многих заболеваниях, не связанных с ЩЖ, снижена экстратиреоидная продукция Т3. Активность тироксин-5'-дейоди-

назы тормозят голодание, хроническое недоедание, острые заболевания, гипертермия и прием некоторых лекарственных веществ. Концентрация Т3 может быть значительно сниженной при нормальных уровнях Т4 и ТТГ.

ЭФФЕКТЫ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Гормоны ЩЖ обладают широким спектром действия, оказывая многогранное влияние на обменные процессы в организме (табл. 1).

Таблица 1

Эффекты тиреоидных гормонов

Метаболические процессы, органы, ткани	Влияние тиреоидных гормонов
Скорость потребления тканями кислорода, продукция тепла	Значительно повышают (калоригенный эффект)
Белковый обмен	Физиологические количества стимулируют синтез белка, в больших дозах оказывают катаболическое действие
Углеводный обмен	Стимулируют всасывание углеводов в кишечнике, глюконеогенез и гликогенолиз, повышают гликемию
Жировой обмен	Стимулируют синтез холестерина, но одновременно усиливают его катаболизм и выведение с желчью, что снижает холестеринемию. Стимулируют липолиз
Рост и «созревание» костей	Стимулируют линейный рост, способствуя проявлению анаболического ростового эффекта соматотропного гормона и инсулина, формированию и дифференцировке костей
Обмен витаминов	Способствуют синтезу витамина А из провитамина
Гемопоз	Стимулируют всасывание в кишечнике витамина В12 и эритропоз
Центральная нервная система	Необходимы для нормального формирования и дифференцировки головного мозга
Кишечник	Стимулируют моторную функцию
Половые железы	Необходимы для нормального развития половых желез и продукции половых гормонов

В период внутриутробного развития тиреоидные гормоны способствуют дифференцировке тканей нервной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и других систем, в период детства — становлению психики. Гормоны, повышая чувствительность адренорецепторов к адреналину и норадреналину, увеличивают частоту сердечных сокращений, артериальное давление; повышают потребление кислорода и уровень основного обмена; активируют синтез белков, в том числе ферментов, процессы гликогенолиза, липолиза; увеличивают захват ионов кальция из крови; способствуют транспорту глюкозы и аминокислот в клетку; увеличивают теплопродукцию. Тиреоидные гормоны синергично действуют с соматотропным гормоном.

Тиреотоксикоз — клинический синдром, связанный с избыточным действием свободных гормонов ЩЖ на органы и ткани. Он развивается в результате патологии ЩЖ (гиперфункция, деструкция), гипофиза, реже имеет другую этиологию. Термин «гипертиреоз» часто используют как синоним термина «тиреотоксикоз», однако, гипертиреоз обозначает гиперфункцию ЩЖ: увеличение синтеза и выделения тиреоидных гормонов в кровь. Гипертиреоз, в отличие от тиреотоксикоза, может быть как патологическим, так и физиологическим (при беременности). Степень тяжести оценивают исходя из клинической картины заболевания и степени повышения гормонов ЩЖ. Различают следующие виды тиреотоксикоза:

- субклинический (легкое течение) — устанавливается преимущественно на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине;

- манифестный (средняя степень тяжести) — имеется развернутая клиническая картина заболевания;

- осложненный (тяжелое течение) — возникают такие осложнения, как мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, тирогенная относительная надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, резкий дефицит массы тела.

Большинство случаев гипертиреоза в детском возрасте связано с ДТЗ, или болезнью Грейвса–Базедова.

ДИФFUЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

ДТЗ — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся стойкой патологической гиперсекрецией тиреоидных гормонов, как правило, диффузным увеличением ЩЖ, эндокринной офтальмопатией в 50–75 % случаев. Впервые заболевание описал в 1786 г. Parry, подробные клинические проявления тиреотоксикоза в 1835 г. описал Грейвс и в 1840 г. — Базедов.

Среди европейцев средние показатели заболеваемости составляют 20–25 случаев на 100 000 в год, заболевание относительно редко встречается у детей (8 : 1 000 000). Болеют преимущественно дети в препубертатном и пубертатном возрасте, девочки чаще мальчиков в 6–8 раз.

Этиология и патогенез. Основная роль в патогенезе заболевания принадлежит образованию стимулирующих АТ рТТГ. Эти антитела связываются с рецептором ТТГ, приводят его в активное состояние, запуская внутриклеточные системы, что ведет к усилению синтеза и высвобождению тиреоидных гормонов, пролиферации тиреоцитов, увеличению размеров ЩЖ (рис. 2). Известно, что выработка тиреоидстимулирующих антител обусловлена антигенспецифическим дефектом Т-супрессоров. Ассоциация HLA-DR3 и HLA-B8

отражает, по мнению авторов, связь между этими антигенами и генами, контролирующими иммунный ответ на тиреоидную ткань.

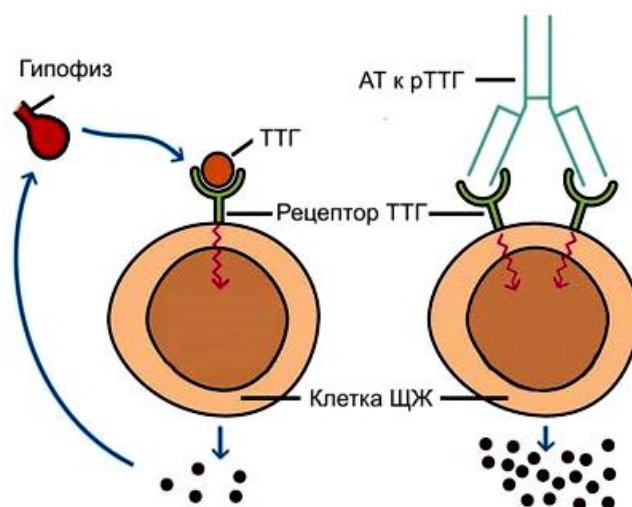


Рис. 2. Схема развития диффузного токсического зоба

Болезнь Грейвса–Базедова — это мультифакториальное заболевание, при котором генетические особенности иммунного реагирования реализуются на фоне действия факторов внешней среды (острые и хронические инфекции, особенно носоглотки, стрессы, психические травмы, гиперинсоляция, курение и др.). Эта болезнь может представлять собой и часть более обширного аутоиммунного процесса и сочетаться с аутоиммунными полигланулярными синдромами или их компонентами (чаще сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунная надпочечниковая недостаточность), или с аутоиммунными неэндокринными заболеваниями (пернициозная анемия, витилиго, системная красная волчанка, хронический активный гепатит и др.).

Клиническое течение болезни Грейвса–Базедова у детей весьма вариabельно. Чаще всего симптомы развиваются постепенно, и самыми ранними из них могут быть эмоциональная лабильность, сопровождающаяся двигательной активностью, повышенная возбудимость, впечатлительность, неустойчивость настроения, плаксивость. Иногда пациенты жалуются на расстройства сна, неспособность сосредоточиться и на выраженную утомляемость при любой физической нагрузке. Отмечается дрожание рук (мелко-размашистое, симметричное), в тяжелых случаях — дрожь во всем теле (симптом «телеграфного столба»).

ЩЖ диффузно увеличена, безболезненна, имеет плотноэластичную консистенцию, за счет лимфоидной инфильтрации может создаваться впечатление ее неоднородности. При пальпации отмечается пульсация, при аускультации над ЩЖ выслушиваются сосудистые шумы. При загрудинном расположении железы могут быть симптомы сдавления органов шеи — изменение голоса, затруднение глотания, дыхания. Однако степень увеличения железы не определяет степени тяжести тиреотоксикоза.

Кожа у пациентов гладкая, горячая, влажная от пота. Температура тела может быть повышена до субфебрильных цифр. При сердечно-сосудистых нарушениях тахикардия является постоянным и ранним признаком заболевания, сохраняется во время сна, нарастает параллельно тяжести заболевания, пульс частый, систолическое артериальное давление повышено, диастолическое может быть снижено (увеличение пульсового давления). Тоны сердца усилены, прослушивается систолический шум на верхушке сердца. При длительном течении заболевания и поздно начатом лечении развиваются дистрофия миокарда (расширение границ и ослабление тонов сердца, признаки относительной недостаточности митрального клапана), недостаточность кровообращения. В редких случаях выявляется фибрилляция предсердий.

Синдром желудочно-кишечных расстройств характеризуется «волчьим» аппетитом, не сопровождающимся увеличением массы тела, ребенок даже худеет; появлением жажды, дисфункцией желудочно-кишечного тракта (дискинезия желчевыводящих путей, пилородуоденоспазм, поносы), увеличением печени.

Офтальмопатия при болезни Грейвса–Базедова связана с тиреотоксикозом (тиреотоксическая офтальмопатия) или развивается в результате аутоиммунно-опосредованного воспаления ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц (эндокринная инфильтративная офтальмопатия). При тиреотоксической офтальмопатии изменения носят обратимый характер, и клинические проявления уменьшаются по мере компенсации тиреотоксикоза. Наиболее частым проявлением тиреотоксической офтальмопатии является экзофтальм, чаще симметричный. Степень экзофтальма измеряется с помощью экзофтальмометра. Из глазных симптомов выделяют широкое раскрытие глазных щелей (симптом Дальримпля), редкое мигание (симптом Штельвага), нарушение конвергенции глазных яблок (симптом Мебиуса), отставание движения верхнего века при взгляде вниз (симптом Грефе), блеск глаз (симптом Крауса), пигментация век (симптом Елинека), отечность век (симптом Зингера), тремор век (симптом Розенбаха) и другие. При развитии эндокринной офтальмопатии пациенты жалуются на слезотечение, повышенную светочувствительность, нечеткое зрение, быстрое утомление глаз, диплопию. Выявляют отек периорбитальных тканей, инъецированность склер. Если процесс прогрессирует, то могут иметь место явления кератита, иридоциклита, неврита зрительного нерва.

Дети с гипертиреозом обычно высокие, окостенение скелета опережает хронологический возраст (однако ростовые показатели редко выходят за пределы нормы), снижение массы тела не так выражено, как у взрослых. У подростков вследствие повышенной активности других анаболических гормонов даже может быть избыток веса («жирный Базедов»). Половое развитие не нарушено.

При неблагоприятном течении болезни возможно развитие тиреотоксического криза. К его возникновению приводят инфекционные заболевания, физическая нагрузка, стресс, тиреоидэктомия, проводимая без устранения тиреотоксикоза. Криз проявляется острой гипертермией, резкой тахикардией, сердечной недостаточностью и двигательным беспокойством, может прогрессировать до бреда, комы и летального исхода. Другой вариант — апатический, для него характерны чрезвычайное равнодушие, апатия, кахексия.

Диагностика. Размеры ЩЖ при пальпации оцениваются согласно классификации ВОЗ (2001 г.):

– 0 степень — зоба нет, размер ЩЖ при пальпации не больше дистальной фаланги большого пальца пациента;

– I степень — зоб, ЩЖ пальпируется, размеры долей ЩЖ больше дистальной фаланги большого пальца обследуемого пациента, но ЩЖ не видна при нормальном положении шеи;

– II степень — зоб, ЩЖ пальпируется и видна на глаз при нормальном положении шеи.

Метод УЗИ используют для визуализации ЩЖ, определяют ее размеры, структуру (пониженная эхогенность, неравномерность структуры), наличие узловых образований.

Тиреоидный объем (см³) рассчитывают по формуле J. Brunn (1981 г.):

$$\text{Тиреоидный объем} = ((Ш \cdot Д \cdot Т) \text{ справа} + (Ш \cdot Д \cdot Т) \text{ слева}) \cdot 0,479,$$

где Ш — ширина доли, см; Д — длина доли, см; Т — толщина доли (переднезадний размер) см.

У взрослых зоб диагностируется, если объем железы превышает 18 см³ у женщин и 25 см³ у мужчин.

У детей размеры ЩЖ зависят от возраста и физического развития, поэтому они сопоставляются с нормативными показателями в зависимости от возраста, площади поверхности тела.

Площадь поверхности тела (м²) определяется по номограмме или по формулам:

$$\text{ППТ} = W \cdot 0,425 \cdot H \cdot 0,725 \cdot 0,007 \text{ или}$$

$$\text{ППТ} = \frac{W \cdot H}{3600}$$

где W — масса, кг; H — рост, см.

Верхние пределы нормальных значений объема ЩЖ (97-я перцентиль) в расчете на площадь поверхности у детей, проживающих в условиях нормального обеспечения йодом, согласованы экспертами ВОЗ в 2001 г. (табл. 2).

**Стандартные нормативы тиреоидного объема (97-я перцентиль, по данным УЗИ)
у детей в зависимости от площади поверхности тела и пола
(ВОЗ, 2001 г., M. Zimmermann и др.)**

Площадь поверхности тела, м ²	Тиреоидный объем, мл (пересмотр ВОЗ/МККДЗ 2001 г.)	
	девочек	мальчиков
0,8	3,4	3,3
0,9	4,2	3,8
1,0	5	4,2
1,1	5,9	5
1,2	6,7	5,7
1,3	7,6	6,6
1,4	8,4	7,6
1,5	9,3	8,6
1,6	10,2	9,9
1,7	11,1	11,2

При болезни Грейвса примерно в 80 % случаев при проведении УЗИ ЩЖ обнаруживается:

- диффузное ее увеличение, характерное для большинства аутоиммунных заболеваний ЩЖ;
- снижение эхогенности ЩЖ;
- усиление кровотока в ЩЖ.

Радиоизотопное исследование детям проводят редко для дифференциальной диагностики, при подозрении на токсическую аденому ЩЖ, функционирующие метастазы высокодифференцированного рака ЩЖ. К такому виду исследования относят сцинтиграфию ЩЖ с такими радиофармпрепаратами, как пертехнетат технеция (Tc^{99m}), радиоактивный йод (I^{131} , I^{123}).

Диффузное усиление захвата I^{123} железой при сцинтиграфии и/или значительное усиление кровотока при УЗИ ЩЖ позволяет отличить истинный гипертиреоз (усиленный захват изотопа) от деструктивного тиреоидита, когда в результате разрушения фолликулов ЩЖ избыток Т4 выходит в кровяное русло (низкий захват изотопа и гетерогенная эхогенность).

Радиоиммунологические методы используют для определения тиреоидного статуса пациента уровень ТТГ гипофиза, общие и свободные гормоны ЩЖ (Т4, Т3); а также тиреоглобулин, тироксин связывающий глобулин; маркеры аутоиммунного поражения ЩЖ — АТ ТГ, АТ ТПО, АТ рТТГ (табл. 3).

**Основные лабораторные показатели в сыворотке крови
(В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко, И. И. Дедов)**

Показатель	Норма (варьирует в зависимости от лаборатории и метода исследования)
ТТГ	0,4–4 мЕд/л
Общий Т4	5,5–11 мкг/дл (77–142 нмоль/л)

Показатель	Норма (варьирует в зависимости от лаборатории и метода исследования)
Свободный Т4	0,8–1,8 нг/дл (10–23 пмоль/л)
Общий Т3	0,9–1,8 нг/мл (1,4–2,8 нмоль/л)
Свободный Т3	3,5–8 нг/л (5,4–12,3 пмоль/л)
Тиреоглобулин	При атиреозе (после тиреоидэктомии, менее 1–2 нг/мл)
	В норме (менее 50 нг/мл)
	При йодном дефиците (менее 70 нг/мл)
АТ ТПО	Менее 100 мЕд/л
АТ ТГ	
АТ рТТГ	– (менее 4 Ед/л)
	–/+ (4–9 Ед/л)
	+ (более 9 Ед/л)

При гипертиреозе уровни свободных фракций Т4 и Т3 в плазме обычно повышены, а уровень ТТГ супрессирован (менее 0,1 мЕд/л). У некоторых пациентов повышено только содержание Т3 при нормальном содержании Т4, что называется Т3-токсикозом, чаще наблюдается в йоддефицитных районах.

У большинства пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса–Базедова повышен уровень специфичных тиреоидстимулирующих антител (АТ рТТГ), концентрация которых коррелирует с активностью заболевания, могут также быть повышены АТ ТГ и АТ ТПО, которые не являются строго специфичными для болезни Грейвса–Базедова.

Биохимическое исследование. Меньшее значение в диагностике заболевания имеют гипохолестеринемия, гиполипидемия, гипергликемия, нарушение толерантности к углеводам. Может отмечаться гипербилирубинемия, повышение АлАТ, АсАТ.

Дифференциальную диагностику болезни Грейвса–Базедова проводят с другими заболеваниями, протекающими с тиреотоксикозом, а также с артериальной гипертензией, нервной анорексией, болезнью Крона, феохромоцитомой (табл. 4).

Таблица 4

**Классификация и патогенез различных форм тиреотоксикоза
(И. И. Дедов, В. А. Петеркова, 2006 г.)**

Формы тиреотоксикоза	Причина гиперсекреции тиреоидных гормонов
ДТЗ	Тиреостимулирующие антитела
Транзиторный тиреотоксикоз новорожденных	Материнские тиреостимулирующие антитела. Болезнь развивается только при условии достаточной активности этих антител в сыворотке матери, т. е. это примерно у 1–3 % детей, родившихся от матерей с ДТЗ
Тиреостатическая аденома ЩЖ	Автономная секреция гормонов ЩЖ

Формы тиреотоксикоза	Причина гиперсекреции тиреоидных гормонов
Мутации ТТГ-рецептора	Автономная секреция тиреоидных гормонов тиреоцитами
Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева	Автономная секреция тиреоидных гормонов тиреоцитами
Хронический лимфоцитарный тиреоидит (хашитоксикоз)	Тиреостимулирующие антитела
Подострый тиреоидит (тиреотоксическая фаза)	Пассивное поступление тиреоидных гормонов в кровь
Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреотоксическая фаза)	Пассивное поступление тиреоидных гормонов в кровь
ТТГ-секретирующая аденома гипофиза	Автономная секреция ТТГ
Синдром резистентности гипофиза к гормонам ЩЖ	Стимулирующее влияние ТТГ на тиреоциты в связи с отсутствием обратной связи
Медикаментозный тиреотоксикоз	Передозировка тиреоидных гормонов
Йодиндуцированный тиреотоксикоз (йод-Базедов эффект)	Избыток йода
Т4- и Т3-секретирующая тератома яичника	Автономная секреция тиреоидных гормонов опухолевыми клетками
Опухоли, секретирующие хорионический гонадотропин человека	ТТГ-подобное действие хорионического гонадотропина человека

Лечение. Существует три основных метода лечения: медикаментозный, хирургический и радиойодтерапия. Цель терапии — устранить проявления гипертиреоза и нормализовать уровни тиреоидных гормонов.

У детей приоритетный метод лечения медикаментозный. Лечение ДТЗ на первом этапе проводится в стационаре. Учитывая повышенную возбудимость пациентов, рекомендуют охранительный режим. Калорийность питания увеличивается за счет белков и частично жиров, несколько ограничиваются углеводы. Пища обогащается витаминами и микроэлементами.

Медикаментозная терапия заключается в назначении тиреостатических (анти тиреоидных) препаратов:

- производные имидазола — тиамазол (мерказолил, тирозол);
- производные тиоуроцила — пропилтиоурацил (пропицил).

Анти тиреоидные препараты нарушают синтез гормонов ЩЖ, блокируя фермент пероксидазу, участвующую в йодировании тиронина в ЩЖ с образованием монойодтирозина и дийодтирозина, а затем трийод- и тетраiodтиронина, снижают внутреннюю секрецию Т4. Кроме того пропилтиоурацил снижает превращение Т4 в трийодтиронин на периферии. В зависимости от тяжести тиреотоксикоза лечение начинают с максимальных доз, а именно 0,5–1 мг/кг/сут тиамазола в 1–3 приема (не более 40 мг/сут), 5–10 мг/кг/сут пропилтиоурацила в 3 приема.

Средние суточные возрастные дозировки тиамазола у детей составляют:

- дети до 1 года — 1,25 мг/сут;
- от 1 до 5 лет — 2,5–5 мг/сут;
- от 5 до 10 лет — 5–10 мг/сут;
- от 10 до 18 лет — 10–20 мг/сут.

В дальнейшем через 4–6 недель, после достижения эутиреоидного состояния, дозу антитиреоидных препаратов постепенно уменьшают на 2,5–5 мг каждые 1–2 недели до поддерживающей. Для тиамазола поддерживающая доза составляет 2,5–5 мг/сут, для пропилтиоурацила — 100–150 мг/сут. Лечение поддерживающими дозами продолжают 1,5–3 года. Препаратом выбора для лечения гипертиреоза является тиамазол, который не только блокирует образование тиреоидных гормонов, ингибирует синтез аутоантител, но и обладает меньшим токсическим эффектом по сравнению с пропилтиоуроцилом. Пропилтиоурацил у детей ассоциируется с недопустимым риском гепатотоксичности, риском развития печеночной недостаточности, может вызывать фульминантный некроз печени, вплоть до летального исхода.

При лечении антитиреоидными препаратами возможно развитие медикаментозного гипотиреоза, в связи с чем необходимо контролировать уровень тиреоидных гормонов. Гипотиреоз при высокой дозе тиреостатиков является показанием для снижения их дозы, а на поддерживающей стадии требует назначения левотироксина. Побочные эффекты тиамазола возникают редко и заключаются в развитии лейкопении, вплоть до агранулоцитоза (до 0,5 %), тромбоцитопении (в начале лечения необходимо контролировать общий анализ крови 1 раз в 7–14 дней), токсического гепатита, аллергических реакций, артритов и артропатий. Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определить у детей исходную развернутую гемограмму с подсчетом лейкоцитарной формулы, а также печеночный профиль, включая билирубин, трансаминазы и щелочную фосфатазу. Побочные эффекты от тиамазола обычно появляются в течение первых шести месяцев после начала терапии, но могут возникнуть и позже.

Длительная антитиреоидная терапия противопоказана при большом зобе, его загрудинном расположении, узлах в ткани ЩЖ (опасность зобогенного эффекта), лейкопении с гранулоцитопенией, невозможности регулярного врачебного наблюдения.

У детей с выраженными симптомами тиреотоксикоза (тахикардия, мышечная слабость, повышенное артериальное давление, тремор, нейропсихологические изменения), особенно при тахикардии, лечение антитиреоидными препаратами сочетают с назначением β -адреноблокаторов (0,5–2 мг/кг/сут пропранолола в 2–3 приема или атенолол, метопролол), которые назначают в среднем на 3–4 недели. β -адреноблокаторы не влияют на функцию ЩЖ, но позволяют быстро устранить избыточный эффект катехоламинов.

Перед отменой тиреостатической терапии желательно определить уровень АТ-рТТГ, так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем АТ-рТТГ. После отмены тиреостатиков необходимо определять функцию ЩЖ в динамике.

Препараты неорганического йода в лечении ДТЗ используются редко, так как развивается феномен ускользания от блокирующего действия йодида уже через 10–14 дней.

Критериями полного выздоровления являются нормализация размеров ЩЖ, стойкий клинический и гормональный эутиреоз (более 2 лет), нормализация уровня антитиреоидных антител.

Высокий риск рецидива тиреотоксикоза определяется:

- исходно более тяжелым тиреотоксикозом (при Т4 св. > 3,9 нг/дл (50 пмоль/л);
- высоким уровнем АТ рТТГ в дебюте заболевания;
- ранним возрастом на момент развития заболевания (младше 12 лет, особенно у детей, не достигших 5 лет, к моменту манифестации болезни Грейвса–Базедова);
- при приеме тиреостатиков менее 2 лет;
- при большом объеме ЩЖ в дебюте заболевания (более чем в 2,5 раза от верхней границы нормы для соответствующего возраста);
- низким индексом массы тела.

Хирургическое лечение (субтотальная тиреоидэктомия) проводится только после медикаментозного устранения тиреотоксикоза. Показаниями к хирургическому лечению являются узловые формы зоба, большие его размеры (ЩЖ > 80 см³); симптомы сдавления трахеи, пищевода, сосудисто-нервного пучка; неоднократные рецидивы тиреотоксикоза при адекватной тиреостатической терапии; выраженная эндокринная офтальмопатия, при которой терапия I¹³¹ противопоказана; серьезные лекарственные осложнения медикаментозной терапии; отказ от приема препаратов.

После оперативного лечения у большинства пациентов развивается гипотиреоз, требующий пожизненного назначения левотироксина в дозе 1,7 мкг/кг с определением уровня ТТГ через 6–8 недель после операции. При неполном удалении ЩЖ возможен рецидив тиреотоксикоза, поэтому необходимо долговременное наблюдение. Возможные послеоперационные осложнения: транзиторная гипокальциемия, паралич или парез голосовых связок, гипопаратиреоз, образование келоидного рубца.

Когда консервативная терапия неэффективна, а оперативное лечение противопоказано или пациент от него отказывается, у взрослых и редко у детей старшего возраста используют **лечение радиоактивным йодом**. Считается, что дети более склонны к пострadiационному канцерогенезу, чем взрослые. С осторожностью применяется терапия радиоактивным йодом у

пациентов с выраженной офтальмопатией, и совсем не следует ее использовать при большом зобе в связи с низкой эффективностью в таких случаях.

Радиоактивный йод назначается однократно в дозе, достаточной для достижения стойкого гипотиреоза. Цель I^{131} -терапии — вызвать гипотиреоз, а не эутиреоз. Уровень гормонов ЩЖ у детей начинает снижаться в течение первой недели после начала терапии.

Тиреотоксический криз (резкое повышение выделения в кровь тиреоидных гормонов) является опасным для жизни осложнением болезни Грейвса–Базедова. Лечение: на фоне проведения инфузионной терапии глюкозо-солевыми растворами назначают анти тиреоидную терапию (30–40 мг мерказолила каждые 4–6 часов через зонд). Затем с целью блокирования выхода тиреоидных гормонов из ЩЖ вводят 15–30 капель 1%-ного раствора Люголя или внутривенно 0,25 г йодида натрия каждые 6 часов. Для уменьшения адренергических влияний назначают 1 мг/кг/сут β -адреноблокаторов (обзидан, анаприлин) каждые 6 часов. Для предупреждения развития надпочечниковой недостаточности используют 2 мг/кг гидрокортизона каждые 6 часов. Симптоматическая терапия направлена на устранение сердечно-сосудистых расстройств, гипоксии.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ТРАНЗИТОРНЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ

На долю неонатального тиреотоксикоза приходится менее 1 % всех случаев тиреотоксикоза у детей. Болеют одинаково и мальчики, и девочки, так как неонатальный тиреотоксикоз связан с трансплацентарным переносом тироксинстимулирующих антител (АТ рТТГ) от матери к плоду, т. е. мать во время беременности страдала болезнью Грейвса–Базедова или имела соответствующий анамнез заболевания, реже хронический лимфоцитарный тиреоидит (Хашимото). Только у 1 из 70 младенцев от матерей с тиреотоксикозом развивается неонатальный тиреотоксикоз. Определяющим для развития клинических признаков гипертиреоза у новорожденного является высокий титр тироксинстимулирующих антител в крови у матери (в 5 раз и более превышающий норму). Обычно неонатальный гипертиреоз длится 3–4 месяца, пока в крови у ребенка персистируют материнские антитела (IgG). Если мать принимает тиреостатики во время беременности, то ребенок рождается без симптомов тиреотоксикоза. Клинические проявления могут возникнуть, когда из крови новорожденного элиминируются тиреостатические препараты, прошедшие через плаценту на 2-й неделе жизни. Клинические симптомы следующие: тахикардия, увеличенное пульсовое давление, повышена нервная возбудимость, тремор, нистагм, гиперреакция на свет и звук, гиперфагия с недостаточным прибавлением массы тела, может быть экзофтальм и зоб. Типично учащение стула до 6–8 раз в сутки, срыгивания, увеличение печени и селезенки. У новорожденных повышенный риск возникновения сердечно-

сосудистых заболеваний. При тяжелом тиреотоксикозе возможно развитие сердечной недостаточности. Большой зоб может явиться причиной компрессии дыхательных путей. В ряде случаев при очень высоком уровне АТ рТТГ тиреотоксикоз может развиваться уже внутриутробно, в последующем у таких детей возможен краниосиностоз и задержка развития.

Диагноз подтверждается при повышенном уровне Т3 и Т4 и низкой концентрации ТТГ в крови. Обычно обнаруживают тиреоидстимулирующие антитела в крови матери и ребенка. Определение уровня АТ рТТГ у беременных женщин с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ позволяет прогнозировать риск развития неонатального гипертиреоза.

Лечение. Важным фактором в лечении является организация рационального ухода, использование седативных препаратов и β -адреноблокаторов (1–2 мг/кг/сут анаприлина в 2 приема). При легком тиреотоксикозе этим можно ограничиться.

При тяжелом течении заболевания дополнительно назначают препараты глюкокортикоидов и йода: преднизолон в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 1–3 дней; раствор Люголя (в 1 мл содержится 126 мг йода) по 1 капле (8 мг) 3 раза в день или 0,5%-ный раствор калия йодида по 5 мл 3 раза в день. Лечение препаратами йода продолжают в течение 7–10 дней, положительный эффект возможен через 12–24 часов.

Вместо йода можно использовать 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки мерказолила или 5–10 мг/кг/сут пропилтиоурацила каждые 8 ч. При положительном эффекте через 24–36 часов дозу снижают на 50 % и продолжают лечение до уменьшения размеров ЩЖ и достижения эутиреоидного состояния.

АВТОНОМНАЯ ГИПЕРПРОДУКЦИЯ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Изолированная токсическая аденома (болезнь Пламмера), токсический узловый (многоузловой) зоб у детей в отличие от взрослых развиваются редко, так как процесс формирования функциональной автономии ЩЖ растянут во времени. В основе патогенеза заболевания лежит автономная гиперпродукция тиреоидных гормонов аденомой, которая не регулируется ТТГ. Аденома секретирует в большом количестве преимущественно Т3, что приводит к подавлению продукции ТТГ. При этом снижается активность остальной ткани ЩЖ, окружающей аденому. Карцинома ЩЖ как правило является не функционирующей.

Гипертиреоз, ассоциированный с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева, встречается редко. Причину возникновения данного синдрома связывают с мутацией в гене, кодирующем α -субъединицу гуанидинтрифосфат-связывающего белка, принадлежащего к классу стимулирующих (Gsa). Появление мутированных форм G-белков приводит к постоянной активации

цАМФ, не требующей присутствия тропных гормонов, и автономной гормональной секреции. Мутация возникает спорадически на постзиготной стадии. Мутированный ген имеет мозаичное распределение, от чего зависит распространенность и выраженность патологических проявлений. Болеют преимущественно девочки.

Синдром включает полиоссальную фиброзную остеодисплазию, светло-коричневую пятнистую пигментацию кожи, напоминающую географическую карту, обычно на груди, спине, в области поясницы и бедер, эндокринопатии. Из эндокринопатий наиболее часто возникает преждевременное половое развитие, а также гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз неиммунного генеза, двусторонняя адреналовая гиперплазия, СТГ-продуцирующая опухоль гипофиза и витамин-D-резистентный рахит. Клиника чрезвычайно вариабельна. Наряду с клиническими проявлениями тиреотоксикоза у пациентов обнаруживается диффузный зоб, который в дальнейшем может стать многоузловым.

Лечение с помощью тиреостатиков носит временный эффект, выбором является тиреоидэктомия или терапия радиоактивным йодом.

ТИРЕОИДИТЫ

ОСТРЫЙ ГНОЙНЫЙ ТИРЕОИДИТ

Это редкое острое воспалительное заболевание ЩЖ бактериальной этиологии. Возбудителями в большинстве случаев являются α и β гемолитические стрептококки, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, анаэробы и др. В ЩЖ возбудитель попадает гематогенно или лимфогенно при генерализованном (сепсис) или локальном (гнойный тонзиллит, парадонтит) инфекционном процессе. На острый гнойный тиреоидит приходится 1 % всех заболеваний ЩЖ.

Клиническая картина. Начало заболевания острое. Пациенты предъявляют жалобы на боль при глотании, боли в области ЩЖ, нередко односторонние, иррадиирующие в уши, затылок. Отмечается повышение температуры тела, слабость, озноб, потливость. При пальпации определяется болезненность и припухлость ЩЖ, локальная эритема шеи, увеличение региональных лимфоузлов, возможна флюктуация (при абсцедировании). В процесс может быть вовлечена одна доля ЩЖ (у детей чаще левая) или вся железа. Осложнения — гнойный медиастенит, флегмона шеи, сепсис.

Диагностика. В анамнезе отмечаются гнойные инфекции, сепсис, иммунодефицит, проникающие ранения в области шеи, нижней челюсти. В общем анализе крови наблюдаются изменения, характерные для острого гнойного процесса: лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ. В биохимическом анализе крови — повышение острофазовых

показателей. Параметры тиреоидного статуса зависят от массивности очага деструкции ткани ЩЖ. При деструктивном гипертиреозе ТТГ незначительно супрессирован, свободный Т4 на верхней границе нормы или слегка выше ее. При УЗИ ЩЖ выявляются нечетко ограниченные гипоэхогенные участки, местами анэхогенные, при скинтиграфии — «холодные» участки. При тонкоигольной аспирационной биопсии можно получить гнойное содержимое, посев пунктата позволяет верифицировать возбудителя и определить его чувствительность к антибиотикам.

Лечение. Парентерально вводятся антибиотики широкого спектра действия, чаще пенициллинового ряда, затем в соответствии с чувствительностью флоры, высеянной из биоптата. Проводят дезинтоксикационную и сиондромную терапию. При абсцедировании — хирургическое пособие (вскрытие и дренирование).

Прогноз, как правило, благоприятный, т. е. полное выздоровление, однако, возможны рецидивы после респираторных заболеваний. Обязательна санация хронических очагов инфекции. Необходимо проводить динамическое наблюдение за пациентами, так как у части из них развивается транзиторный гипотиреоз.

ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Подострый тиреоидит (гигантоклеточный, гранулематозный тиреоидит де Кервена) у детей встречается редко. В последнее время предполагается, что он имеет вирусную природу. Имеется осенне-зимняя сезонность заболевания. Нередко подострый тиреоидит развивается через 1–2 недели после перенесенного гриппа, аденовирусной инфекции, кори, паротита и других инфекций. У больных с повышенной частотой выявляется гаплотип HLA Bw35.

Клиника. Заболевание характеризуется болями в ЩЖ, иррадиирущими в околоушную область, шею, затылок. ЩЖ увеличивается в размерах, болезненна при пальпации, уплотнена. Отмечаются симптомы интоксикации: слабость, вялость, повышение температуры, чаще до субфебрильных цифр. Возможно бессимптомное течение, сопровождающееся только увеличением ЩЖ и невыраженной общей воспалительной реакцией.

Заболевание часто сопровождается нарушением функции ЩЖ вследствие воспалительно-деструктивного процесса в органе; начинается с появления симптомов тиреотоксикоза: слабость, потливость, раздражительность, тахикардия и др. Острая фаза длится от 2 до 6 недель. На пике заболевания выявляются увеличение СОЭ (40–75 мм/ч) при нормальной формуле крови, диспротеинемия (увеличение α_2 - и γ -глобулиновых фракций), обнаруживаются микросомальные антитела и АТ ТПО в невысоких титрах. Характерна эхографическая картина ЩЖ: увеличение ее объема, «облаковидные» зоны пониженной эхогенности с возможной миграцией этих зон в одной или обе-

их долях. Захват радиоактивного йода ЩЖ значительно снижен из-за диффузного поражения тиреоидных фолликулов. При пункционной биопсии обнаруживаются характерные для этого заболевания цитологические признаки: гигантские многоядерные клетки, эпителиоидные гранулемы, фолликулярные клетки с дегенеративными признаками, скопления макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов.

В фазу восстановления может иметь место гипотиреоз вследствие истощения синтеза тиреоидных гормонов. Гипотиреоз продолжается от 2 до 7 месяцев, в то время как размеры и консистенция ЩЖ приходят в норму, исчезают антитела.

Лечение. При выраженной клинической картине показана противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами (0,5–1 мг/кг/сут преднизолона). Дозу глюкокортикостероидов постепенно снижают при уменьшении или исчезновении болей в ЩЖ, нормализации СОЭ до поддерживающей (2,5–5 мг/сут) и полной отмены. Курс лечения — 2–3 месяца.

При незначительном болевом синдроме показаны нестероидные противовоспалительные препараты в виде монотерапии или как поддерживающая терапия при снижении дозы глюкокортикостероидов. Длительность лечения 1–2 месяца.

Тиреостатические препараты не показаны, так как тиреотоксикоз обусловлен разрушением тиреоцитов и поступлением в кровь ранее синтезированных гормонов, целесообразно использовать β -адреноблокаторы (пропранолол).

Учитывая, что гипотиреоз при подостром тиреоидите имеет обратимый характер, прием тиреоидных гормонов, как правило, не требуется.

Прогноз полного выздоровления — через 1,5–3 месяца, возможны рецидивы при непродолжительном лечении.

ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Среди воспалительных заболеваний ЩЖ большой удельный вес принадлежит хроническому АИТ. Впервые аутоиммунное поражение ЩЖ было описано Хашимото в 1912 г. Автор назвал это заболевание *Struma lymphomatosa*.

Среди детей АИТ встречается в 0,1–1,2 % случаев. Девочки в 2 раза чаще болеют, чем мальчики. Заболевание развивается в пре- и пубертатном периоде, реже — в дошкольном и младшем школьном возрасте. У подавляющего числа детей АИТ сопровождается развитием зоба, у 5–10 % пациентов отмечается атрофическая форма заболевания.

Заболевание развивается на фоне генетически детерминированного дефекта иммунного ответа, что ведет к Т-лимфоцитарной агрессии против собственных тиреоцитов и их разрушению. АИТ, как и многие другие аутоим-

мунные заболевания, ассоциируется с антигенами системы HLA класса II, локусами HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DR5.

АИТ может быть одним из составляющих аутоиммунного полигландулярного синдрома. Впервые сочетание АИТ с первичной надпочечниковой недостаточностью было описано Е. В. Шмидтом. В настоящее время различают два типа аутоиммунного полигландулярного синдрома. Первый тип обусловлен мутацией гена аутоиммунного регулятора (AIRE-1), который расположен на 21q22.3 хромосоме, тип наследования аутосомно-рецессивный. Соотношение М : Ж — 1 : 1,4. Данный синдром включает первичную надпочечниковую недостаточность (72–100 %), гипопаратиреоз (76–96 %), слизисто-кожный кандидоз (17–100 %), алопецию (30 %), первичный гипогонадизм (26–45%), аутоиммунный тиреоидит или ДТЗ (10 %), сахарный диабет 1-го типа (2–5 %), синдром мальабсорбции (23 %), витилиго (4 %), хронический активный гепатит (12 %), пернициозную анемию (14 %). Манифестация АПС-1 — в детском возрасте, пик заболевания приходится на 12 лет.

Второй тип АПС — мультифакториальное заболевание, ассоциировано с HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4 и HLA-DR5, включает первичную надпочечниковую недостаточность (80–100 %), аутоиммунный тиреоидит или ДТЗ (69–97 %), сахарный диабет 1-го типа (35–52 %), первичный гипогонадизм (3,5–16 %). Соотношение М : Ж — 1 : 8, пик манифестации заболевания — 30 лет.

АИТ может сочетаться с ревматоидным артритом, пернициозной анемией, системной красной волчанкой. В группу риска включены пациенты с синдромом Дауна, Шерешевского–Тернера.

Для реализации генетической предрасположенности необходимы внешние факторы: вирусные, бактериальные инфекции (особенно хронические очаги), лекарственные препараты, ксенобиотики.

В патогенезе АИТ основную роль играют нарушения иммунологического контроля у наследственно предрасположенных детей. Генетически обусловленный дефект иммунокомпетентных клеток ведет к срыву естественной толерантности, активации клеточного и гуморального иммунитета. Запускается процесс выработки АТ ТГ, АТ ТПО, АТ ТТГ, выделения лимфотоксинов и фактора некроза опухолей, что в итоге вызывает деструктивные изменения в тиреоцитах и нарушение функции ЩЖ. Исходом АИТ является развитие гипотиреоза.

У части пациентов в дебюте заболевания может отмечаться деструктивный тиреотоксикоз (поступление в кровь большого количества ранее синтезированных гормонов). Хашитоксикоз может развиваться из-за наличия антител, стимулирующих продукцию тиреоидных гормонов. Возможно волнообразное течение АИТ со сменой фаз гипер- и гипотиреоза вследствие продукции стимулирующих и блокирующих рецепторов ТТГ антител. Тирео-

токсикоз нетяжелый, чаще легкой и средней степени тяжести, как правило, транзиторный.

Клинические проявления заболевания характеризуются выраженным полиморфизмом. В большинстве случаев АИТ развивается постепенно. Характер течения может быть латентным/субклиническим, непрерывно прогрессирующим, рецидивирующим.

Клиническая диагностика у детей основана на синдроме увеличения ЩЖ (зобный вариант АИТ, тиреоидит Хашимото). Зоб может быть диффузным, диффузно-ложно-узловым или диффузно-узловым. АИТ может сочетаться и с собственно узловой патологией ЩЖ (доброкачественной и злокачественной). При АИТ размеры ЩЖ могут быть в пределах нормы, а также уменьшаться вплоть до атрофии. При пальпации ЩЖ эластичной консистенции с зернистой поверхностью в дальнейшем она становится плотной, бугристой, имитирующей узловые образования.

Жалобы пациентов зависят от функционального состояния ЩЖ и отражают симптоматику гипертиреоза/тиреотоксикоза или гипотиреоза (субклинического, манифестного); при эутиреозе жалобы отсутствуют.

Диагностика АИТ основывается на комплексной оценке клинических признаков, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Для ультразвуковой картины ЩЖ характерны неоднородность эхоструктуры с наличием гипоэхогенных участков, иногда сочетающихся с гиперэхогенными («пестрая» ЩЖ); узлы в ткани ЩЖ у детей встречаются значительно реже, чем у взрослых. Размеры ЩЖ зависят от варианта АИТ.

Для определения функции ЩЖ необходимо исследование в сыворотке крови концентрации ТТГ, свободных фракций тиреоидных гормонов Т4, Т3. Функциональное состояние ЩЖ при АИТ может изменяться с течением заболевания, что обосновывает динамический контроль тиреоидного статуса у пациента для своевременного выявления гипотиреоза.

Для подтверждения аутоиммунного характера болезни определяют уровни АТ ТГ, но большее значение имеет повышенный уровень АТ ТПО (маркер органоспецифической тиреоидной аутоагрессии).

Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ используется для исключения сочетания АИТ со злокачественной патологией, для верификации характера узловых образований. В пунктате ЩЖ при АИТ обнаруживаются лимфоидные элементы (лимфоциты различной степени зрелости, гистиоциты и плазматические клетки), превалирующие над эпителиальными клетками. Характерно наличие больших эпителиоидных клеток Гюртле–Асканази.

Дифференциальный диагноз проводится с ДТЗ, подострым тиреоидитом.

Лечение. В настоящее время отсутствуют методы лечения, воздействующие на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ. При нарушенной функции ЩЖ обязательно проводится ее коррекция. При иммунном тиреотоксикозе назначают небольшие дозы тиреостатиков (10–15 мг/сут) на относительно

короткий период (1–3 недели); β -адреноблокаторы (пропранолол, метопролол и др.) применяют как монотерапию при легкой степени тиреотоксикоза или одновременно с тиреостатиками.

Левотироксин назначается при манифестном гипотиреозе, субклиническом гипотиреозе (необходимо двукратное подтверждение), значительном увеличении объема ЩЖ (более чем на 30 % от верхней границы нормы для данного возраста и пола) при нормальных показателях свободного Т4 и ТТГ на верхней границе нормы. Дозу L-тироксина титруют до целевых значений ТТГ (1,5–2 мМЕ/л). Критерием адекватности проводимой терапии является достижение эутиреоидного состояния. Важно избегать развития медикаментозного гипертиреоза, даже субклинического.

Все дети с АИТ нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении. УЗИ ЩЖ нужно делать 1 раз в год, гормональное обследование ТТГ и свободного Т4 проводят всем пациентам при первичном обследовании и 1 раз в 6 месяцев, если не назначено лечение левотиоксином, при проведении лечения контролируют только уровень ТТГ 1 раз в 6 месяцев. Повторное определение уровня антител у детей с установленным диагнозом АИТ нецелесообразно.

ТИРЕОТОКСИКОЗ ВСЛЕДСТВИЕ ПОРАЖЕНИЯ ГИПОФИЗА

ТТГ-индуцированный тиреотоксикоз (резистентность к тиреоидным гормонам и ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза). На долю ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза приходится менее 1 % всех опухолей гипофиза. В типичных случаях развивается тиреотоксикоз на фоне нормального или повышенного уровня ТТГ. При обнаружении ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза показано оперативное лечение.

Синдром генерализованной резистентности к гормонам ЩЖ встречается довольно редко, в литературе описаны около 600 случаев. В связи с тем, что у человека чувствительность органов и тканей к тиреоидным гормонам неодинакова, у одного и того же пациента может развиваться как эутиреоидное, гипотиреоидное, так и гипертиреоидное состояние. Резистентность периферических тканей способствует компенсаторному повышению секреции тиреоидных гормонов, сохраняя, таким образом, эутиреоидное состояние. Избирательная резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам — состояние, при котором отсутствует отрицательная обратная связь между уровнем тиреоидных гормонов и уровнем ТТГ гипофиза. Она характеризуется высоким уровнем ТТГ и значительным повышением уровней Т4 и Т3, симптомами тиреотоксикоза, поскольку чувствительность других тканевых мишеней к тиреоидным гормонам не нарушена. Опухоль гипофиза у таких пациентов не визуализируется. Тест с тиреолиберином используют при проведении дифференциальной диагностики между резистентностью гипофиза к тиреоидным гормонам и аденомой гипофиза. При резистентности гипофиза

к тиреоидным гормонам определяется нормальный ответ ТТГ (повышение) на введение тиреолиберина. При аденоме гипофиза базальный уровень ТТГ повышен, но нет ответа или он незначительный после стимуляции тиреолиберином. Лечение симптоматическое с применением β -адреноблокаторов, антитиреоидные препараты уменьшают симптомы тиреотоксикоза, но способствуют увеличению размеров ЩЖ.

ДРУГИЕ ТИПЫ ТИРЕОТОКСИКОЗА

Медикаментозный тиреотоксикоз развивается при острой или хронической передозировке гормонами ЩЖ. При приеме избыточных доз левотироксина в крови определяется повышенный уровень Т4 и Т3 и супрессированный уровень ТТГ. Избыток приема препарата Т3 приводит к таким же изменениям, только Т4 будет понижен. Лечение состоит в отмене гормонов ЩЖ, при необходимости симптоматическое лечение β -адреноблокаторами.

Йодиндуцированный гипертиреоз. Амидарон, радиографические контрастные среды, антисептики, содержащие йод или употребление продуктов с высоким содержанием йода могут спровоцировать развитие тиреотоксикоза. Чаще страдают пациенты, в анамнезе которых уже были заболевания ЩЖ: болезнь Грейвса–Базедова, узловой токсический зоб. Лечение состоит в отмене препаратов, вызвавших тиреотоксикоз, и симптоматическом назначении β -адреноблокаторов.

Пузырный занос и хориокарцинома секретируют большие количества хорионического гонадотропина человека. Он, сходный по своей структуре с ТТГ, вызывает транзиторное подавление тиреотропной активности аденогипофиза и увеличение уровня свободного Т4. Хорионический гонадотропин человека — слабый стимулятор рецепторов ТТГ на тиреоцитах. Когда его концентрация превышает 300 000 ЕД/л, что в несколько раз больше его максимальной концентрации при нормальной беременности, может возникнуть тиреотоксикоз. Удаление пузырного заноса или химиотерапия хориокарциномы устраняют тиреотоксикоз.

ТЕСТЫ

1. Характерными клиническими проявлениями тиреотоксикоза являются:

- а) заторможенность, депрессия, снижение интеллекта, сонливость;
- б) теплая, влажная кожа;
- в) экзофтальм, блеск глаз, редкое мигание;
- г) артериальная гипертензия, тахикардия, увеличение пульсового давления.

2. Перечислите основные «глазные симптомы» при ДТЗ:

- а) симптом Грефе;
- б) симптом Мебиуса;
- в) симптом Мерфи;
- г) симптом Розенбаха.

3. Назовите основную триаду симптомов, характерных для болезни Грейвса–Базедова:

- а) низкорослость;
- б) экзофтальм;
- в) зоб;
- г) поражение ЦНС и сердечно-сосудистой системы;
- д) ожирение;
- е) увеличение печени.

4. Тиреотоксический синдром может встречаться:

- а) при ДТЗ;
- б) зобе Хашимото;
- в) подостром тиреоидите;
- г) первичной атрофии ЩЖ;
- д) хроническом фиброзном тиреоидите (зоб Риделя).

5. К типичным проявлениям подострого тиреоидита относятся:

- а) выраженный болевой синдром;
- б) лихорадка;
- в) увеличение СОЭ;
- г) быстрое улучшение состояния при назначении преднизолона;
- д) все вышеперечисленное.

6. В основе патогенеза тиреотоксикоза при подостром тиреоидите лежит:

- а) выработка тиреоидстимулирующих антител;
- б) разрушение тиреоцитов и выход содержимого фолликулов в кровяное русло;
- в) компенсаторная гиперфункция ЩЖ в ответ на воспалительные изменения;
- г) гиперпродукция тиреоидных гормонов ЩЖ;
- д) гиперпродукция ТТГ в ответ на воспалительные изменения в ЩЖ.

7. Для субклинического тиреотоксикоза характерны следующие изменения уровней тиреоидных гормонов и ТТГ:

- а) Т3 повышен; Т4 в норме; ТТГ в норме;
- б) Т3 в норме; Т4 в норме; ТТГ подавлен (снижен);
- в) Т3 повышен; Т4 повышен; ТТГ подавлен (снижен);
- г) Т3 повышен; Т4 повышен; ТТГ в норме;
- д) Т3 в норме; Т4 повышен; ТТГ в норме.

8. Назовите побочные действия мерказолила:

- а) аллергические кожные реакции;
- б) струмогенный эффект;
- в) лейкопения;
- г) агранулоцитоз;
- д) все вышеперечисленное.

9. К тиреостатиками относятся:

- а) мерказолил;
- б) йодид калия;
- в) левотироксин;
- г) преднизолон;
- д) тиамазол;
- е) пропилтиоурацил.

10. Ребенок 14 лет жалуется на беспокойство, повышенную возбудимость, лабильность настроения, похудение, жажду. Объективно: диффузное увеличение ЩЖ II степени, тремор пальцев рук, хореоподобные подергивания, блеск глаз, положительный симптом Грефе, температура тела 37,2 °С, АД 140/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 125 уд/мин, экстрасистолия. Глюкоза крови натощак 5,4 ммоль/л. Укажите вероятный диагноз:

- а) ДТЗ;
- б) нейроциркуляторная дистония;
- в) реактивный психоз;
- г) феохромоцитома;
- д) сахарный диабет 1-го типа.

Ответы: 1 — б, в, г; 2 — а, б, г; 3 — б, в, г; 4 — а, б, в; 5 — д; 6 — б; 7 — б; 8 — д; 9 — а, д, е; 10 — а.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Дедов, И. И. Детская эндокринология / И. И. Дедов, В. А. Петеркова. М., 2006, С. 144–201.
2. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / под ред. Н. П. Шабалова. М., 2009. С. 206–256.

Дополнительная

3. Эндокринология / под ред. Н. Лавина. М., 1999. С. 519–661.
4. Данилова, Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л. И. Данилова. Минск ; Нагасаки, 2005. С. 217–239.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ : руководство для практикующих врачей / И. И. Дедов [и др.]. М. : Литтерра, 2006. С. 333–370.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Мотивационная характеристика темы	4
Биосинтез и регуляция гормонов щитовидной железы.....	6
Эффекты тиреоидных гормонов	9
Диффузный токсический зоб	10
Неонатальный транзиторный тиреотоксикоз	19
Автономная гиперпродукция гормонов щитовидной железы.....	20
Тиреоидиты	21
Острый гнойный тиреоидит.....	21
Подострый тиреоидит	22
Хронический аутоиммунный тиреоидит.....	23
Тиреотоксикоз вследствие поражения гипофиза.....	26
Другие типы тиреотоксикоза	27
Тесты.....	27
Литература.....	30

Учебное издание

Безлер Жанна Анатольевна
Войтович Татьяна Николаевна

ГИПЕРТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. Н. Войтович
Корректор А. В. Лесив
Компьютерная верстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 28.03.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,6. Тираж 40 экз. Заказ 175.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.