

# Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение

Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, И.И. ЛАРИНА

ФГБУ «Медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Начиная с середины XX в. происходит существенное изменение подходов к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), протекающих с синдромом тиреотоксикоза. Если еще в недавнем прошлом врачи не испытывали затруднений лишь с диагностикой заболеваний, протекающих с типичной клинической картиной (мерзбургская триада, многоузловой зоб с фибрилляцией) и сама возможность определения тиреоидных гормонов была недоступна, то появление иммунологических методов оценки гормонов в крови в начале 70-х годов XX в. привело к существенным изменениям нашего понимания вариантов патологии ЩЖ, протекающих с преобладающим вкладом тиреотоксикоза (ТТ). Сегодня диагностика факта ТТ в целом не представляет затруднений (сумятицу вносят разве что преаналитические ошибки), но дифференциальная диагностика в рамках заявленного синдрома остается крайне актуальной по сей день. К сожалению, в сознании многих врачей эти заболевания порой воспринимаются как некое целое, а в условиях «века скоростей» современный доктор, крайне ограниченный во времени, нередко при выявлении тиреотоксикоза неоправданно назначает тиреостатическую терапию, лечение радиоактивным йодом или даже оперативное вмешательство. Старая истина: «Помните, что больной с тиреотоксикозом – это человек с больным сердцем...» – не утратила актуальности по сей день. Учитывая важность влияния избытка тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему и систему гемостаза, для практикующего врача имеет принципиальное значение способность ориентироваться в спектре патологий, проявляющихся клинической картиной тиреотоксикоза. В свете вышеизложенного в статье мы постарались отразить аспекты диагностической тактики с акцентом на дифференциальные различия патологий с синдромом ТТ, которым проявляется немалый спектр заболеваний ЩЖ и даже внетиреоидальные заболевания.

*Ключевые слова:* щитовидная железа, тиреотоксикоз, гипертиреоз, болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб.

## Syndrome of thyrotoxicosis. Differential diagnosis and treatment

G.A. MEL'NICHENKO, I.I. LARINA

Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Since the middle of the twentieth century, there has been a significant change in methods of the diagnosis and treatment of thyroid diseases with thyrotoxicosis syndrome. Previously doctors did not have trouble just with diagnosing diseases that occur with a typical clinical presentation (the Merzeburg triad, a multinodular goiter with fibrillation) because of no possible to determine thyroid hormones. Then in the early 70s years the appearance of immunological methods for estimating hormones in the blood has led to significant changes in our understanding of the variants of thyroid pathology with thyrotoxicosis (TT). Today, the diagnosis of the fact of thyrotoxicosis as a whole is not difficult (except for the confusion of preanalytical errors), but differential diagnosis within the declared syndrome remains extremely relevant to this day. Unfortunately, in the minds of many doctors, these diseases are sometimes perceived as a whole, and in the conditions of the "century of speeds", a modern doctor, extremely limited in time, often unjustifiably prescribes thyreostatic therapy, treatment with radioactive iodine or even surgical intervention after detecting thyrotoxicosis. The old truth "remember that a patient with thyrotoxicosis is a person with a sick heart..." has not lost relevance today. It is very important for the practicing physician be able to navigate in the spectrum of pathologies manifested by the thyrotoxicosis pattern because of the influence of excess thyroid hormones on the cardiovascular system and the hemostasis system. Hereinafter we tried to show diagnostic aspects focusing on differences in pathologies with TT syndrome in a lot of thyroid diseases and even nonthyroid diseases.

*Keywords:* thyroid, thyrotoxicosis, hyperthyroidism, Graves' disease, toxic multinodular goiter.

АИЗ – аутоиммунные заболевания  
 АТ – антитела  
 АТрТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона  
 БГ – болезнь Грейвса  
 ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды  
 КТ – компьютерная томография  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 РФП – радиофармпрепарат  
 ТЗ – трийодтиронин  
 ТЗсв – трийодтиронин свободный  
 Т4 – тироксин

Т4св – тироксин свободный  
 ТГ – тиреоглобулин  
 ТПО – тиреопероксидаза  
 ТТ – тиреотоксикоз  
 ТТГ – тиреотропный гормон  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ФА – функциональная автономия  
 ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит  
 ХГЧ – хорионический гонадотропин человека  
 ЩЖ – щитовидная железа  
 РТН – синдром резистентности к тиреоидным гормонам

## Введение

Тиреотоксикоз (ТТ) определяется как синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани [1, 2]. Данный термин отнюдь не синонимичен понятию «гипертиреоз», отражающему лишь повышение активности щитовидной железы (ЩЖ). Частота тиреотоксикоза в Европе и России составляет 1,2% [3]. Несмот-

ря на общность синдрома ТТ, лечебная тактика может принципиально различаться в зависимости от этиологического фактора и патогенетических аспектов заболевания. Наиболее часто практикующий врач встречается с больными с так называемым ТТГ-независимым (независимым от тиреотропного гормона) тиреотоксикозом; иначе говоря, у этих людей чрезмерная активация ЩЖ происходит по не зависящим от уровня ТТГ причинам и по законам механизма обратной связи. Существенно меньше вероятность уви-

деть больных с тиреотропинами (ТТГ-секретирующими опухолями) гипофиза или синдромом частичной резистентности к тиреоидным гормонам [4–6].

В наше время далеко не всегда больные обращаются к врачу в связи с яркой клинической картиной заболевания, и мы используем те или иные лабораторные или инструментальные методы для подтверждения нашей клинической концепции – добрые старые правила «лечить не болезнь, а больного» можно перефразировать сегодня как «лечить больного, а не результаты анализов».

Начиная с 1973 г. мы выделяем манифестные и субклинические формы ТТ, но при этом их разделение парадоксально базируется на лабораторных данных (уровни ТТГ и тиреоидных гормонов являются критически значимыми для разделения этих ситуаций). Классическая клиническая картина, описываемая во всех учебниках, отражает проявления манифестного ТТ с поражением всех жизненно важных органов и систем. Повреждение сердечно-сосудистой системы выражается в симптомокомплексе «тиреотоксическое сердце», оно может проявляться тахикардией, одышкой, нарушениями ритма и дебютировать развитием синусовой тахикардии, мерцанием предсердий, отягчением уже существующей ишемической болезни сердца. При нераспознанном и длительно существующем тиреотоксикозе может развиваться синдром дилатационной кардиомиопатии, проявляющийся снижением насосной функции сердца и появлением сердечной недостаточности [7, 8].

Усиление катаболических процессов обуславливает похудение на фоне повышенного аппетита, общую слабость, повышенную утомляемость, мышечную атрофию (тиреотоксическая миопатия). Активация резорбции костной ткани может приводить к нарушению минеральной плотности кости и повышенному риску переломов (в силу того что и ТТГ, и антитела к рецептору ТТГ – АТрТТГ – играют протективную роль по отношению к остеобластам), при иммуногенном тиреотоксикозе (болезни Грейвса – БГ) костная деструкция выражена меньше, чем при неиммуногенном [9–11]. Типичны нервно-психические нарушения: нервозность, раздражительность, беспокойство, пугливость, плаксивость, панические атаки и фобии, тремор и фибрилляторные сокращения мышц туловища и живота. Нередким признаком ТТ являются его глазные симптомы, обусловленные повышением тонуса мышц верхнего века и исчезающие с коррекцией состояния. Данное состояние важно отличать от эндокринной офтальмопатии – ассоциированного с иммуногенной тиреопатией заболевания аутоиммунной природы, в своей основе имеющего лимфоцитарную инфильтрацию образований глазницы и ретробульбарный отек [12]. Нарушения затрагивают также пищеварительный тракт (мальабсорбция) и половую систему (снижение фертильности).

Описанная еще Карлом фон Базедовым классическая триада: зоб, тахикардия и экзофтальм – встречается примерно у 50% пациентов.

При подозрении на наличие у пациента ТТ на первом этапе показано определение уровня ТТГ. В случае обнаружения пониженного уровня ТТГ устанавливается факт ТТГ-независимого ТТ и проводится определение уровней свободных тироксина (Т4св) и трийодтиронина (Т3св) [13–15]. В случае

повышения хотя бы одной фракции можно говорить о манифестном ТТ, если они обе в норме – о субклиническом. Следующим этапом диагностического поиска является поиск этиологического фактора – триггера заболевания. Рассуждая о первопрочине ТТ, можно сосредоточиться на трех основных патогенетических вариантах синдрома:

1. Гиперпродукция ЩЖ (гипертиреоз) – ЩЖ в избытке продуцирует тиреоидные гормоны. Этот вариант ТТ имеет место при болезни Грейвса – Базедова, узловым и многоузловым токсическим зобом, токсической аденоме ЩЖ (болезнь Пламмера), ТТГ-секретирующей аденоме гипофиза, синдроме резистентности к тиреоглобулину (ТГ), пузырьном заносе и хориокарциноме, гестационном ТТ, яичниковой строме, метастазах рака ЩЖ.

2. Деструктивные формы развиваются при разрушении фолликулов ЩЖ и попадании в кровяное русло избытка тиреоидных гормонов, содержащихся в коллоиде и тироцитах. Такой вариант развивается при подостром (тиреоидит де Кервена), послеродовом, безболевым («молчащем») и цитокин-индуцированном тиреоидитах, тиреотоксической фазе хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ), а также при амиодарон-индуцированном тиреоидите 2-го типа. За исключением последнего заболевания, деструктивный ТТ, как правило, не отличается значительной тяжестью, при нем неэффективны тиреостатики, а заболевания, с ним протекающие, как правило, имеют достаточно хороший прогноз.

3. Артифициальные формы ТТ – передозировка препаратов и веществ, содержащих в своем составе тиреоидные гормоны (супрессивная терапия, самостоятельный прием лекарств), «гамбургер-тиреотоксикоз» [16]. Из инструментальных методов наиболее простым и информативным является ультразвуковое исследование (УЗИ), позволяющее с высокой точностью определить объем ЩЖ, эхогенность структуры, наличие узлов и особенности кровотока, а также сцинтиграфия ЩЖ с  $^{131}\text{I}$  или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , отражающая функциональную активность тиреоидной ткани.

Наиболее частыми причинами ТТ являются БГ, многоузловой токсический зоб и гипертиреоидная фаза ХАИТ. Современные тенденции в медицине указывают на прогрессирующий рост числа пациентов с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ). Увеличивающийся интерес к данной патологии подкрепляется «пробелами» в знании патогенетических механизмов, ограничениями существующих методов диагностики и лечения и неопределенностью прогноза течения и исходов. Распространенность феномена носительства классических антител к ткани щитовидной железы (АТ к тиреопероксидазе – ТПО – и АТ к ТГ), патологическое значение которого остается до конца неясным, составляет 10–20% в разных возрастных группах [14, 17].

Известно, что риск развития АИЗ ЩЖ на 80% зависит от генетической предрасположенности, остальные 20% привносятся воздействием факторов окружающей среды, включая избыточное потребление йода и сезонность [18–20].

В регионах, характеризующихся достаточным потреблением йода, его избыточное употребление с пищей может стать триггером БГ (типичная американская диета содержит 300–700 мкг йода в сутки, fast-food диета – до 1000 мкг йода в сутки). Фармакологические дозы йода можно получить при использовании в пищу травяных и витаминных сборов, морских водорослей, препаратов от ожирения

*Сведения об авторе:*

Мельниченко Галина Афанасьевна – академик РАН, проф., д.м.н. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заместитель директора Центра – директор Института клинической эндокринологии

*Контактная информация:*

Ларина Ирина Игоревна – клинический ординатор НМИЦ эндокринологии; e-mail: irina.larina1993@mail.ru

и целлюлита или при употреблении мяса, содержащего ЩЖ животных [1, 21]. Интересно отметить результаты датского когортного исследования с включением 111 565 пациентов с диагнозом АИТ, в котором показано, что рождение в летнее время значительно (до 2%) повышает риск манифестации АИТ впоследствии в жизни (в частности, в июне – до 4%) [18].

### Болезнь Грейвса (болезнь Грейвса – Базедова)

БГ – системное АИЗ, развивающееся вследствие вырабатки стимулирующих АТ к рецептору ТТГ, проявляющееся поражением ЩЖ с развитием ТТ в сочетании с экстращитовидной патологией (офтальмопатия, претривбиальная микседема, акропатия, поражение сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся тахикардией, и др.) [1, 2, 13, 14, 22]. Она является мультифакториальным заболеванием, при котором генетические особенности иммунного реагирования реализуются на основе психосоциальных и средовых факторов/влияний.

БГ впервые описана в 1786 г. К. Парри. Тиреоидэктомия – первое эффективное лечение – разработана и в дальнейшем усовершенствована Т. Кохером, за что он удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии в 1904 г. В 1941 г. Хертц и Робертс (Массачусетский госпиталь) и Гамильтон с Лоуренсом (Университет в Беркли, Калифорния) впервые использовали  $^{131}\text{I}$  для лечения гипертиреоза. В 1951 г. Т. Аствуд впервые показал эффективность тионамидов при гипертиреозе. В 1963 г. на конгрессе социалистических стран в г. Варна предложено использовать неэпонимический термин «диффузный токсический зоб», но к этому наименованию тоже накопились претензии (далеко не всегда есть собственно зоб, термин «токсический» слишком неточен, да и зоб не всегда только диффузный – возможно сочетание с узлами). С начала XXI в. в нашей стране постепенно становится обычным использование термина «болезнь Грейвса» или «болезнь Грейвса – Базедова». Лица женского пола заболевают БГ в 10–20 раз чаще. Распространенность БГ составляет около 0,1–0,2% [14]. Доминирующее значение в патогенезе имеет нарушение иммунологической толерантности, в рамках которого аутоагрессивные лимфоциты инфильтрируют паренхиму ЩЖ, распознавая в ней ряд аутоантигенов, и инициируют иммунный ответ к компонентам тироцитов. Основная роль в настоящее время отводится именно стимулирующим антителам к рецептору ТТГ, которые действуют подобно ТТГ, стимулируют синтез и высвобождение тиреоидных гормонов, обуславливая классическую клиническую картину тиреотоксикоза [3, 13, 14, 22–24]. Нередко на первое место выходят именно проявления эндокринной офтальмопатии (выраженный экзофтальм, иногда имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в одну из сторон или вверх, слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век), встречающейся в клинической практике только в сочетании с БГ, что позволяет, как правило, безошибочно установить этиологию заболевания на ранних этапах обследования [22, 24]. Кроме характерных изменений гормонального спектра, принципиальное значение имеет выявление повышенного титра АТ к рецептору ТТГ – патогномичный признак БГ. Однако следует помнить, что они также определяются у 17% пациентов со скитинграфически подтвержденным многоузловым токсическим зобом в йододефицитных регионах [1, 2, 21, 22, 24]. Вместе с тем возможно сочетание БГ и многоузлового токсического зоба (болезни Марине – Леннарта).

В 70–80% случаев возможно сочетанное или изолированное повышение уровней классических АТ к ТПО и ТГ, что может затруднять проведение дифференциальной диагностики с деструктивными формами ТТ (тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита – АИТ, безболевого тиреоидита). Следует отметить, что только повышение уровня АТ выше референсной границы имеет диагностическое значение, поскольку в 10% случаев пациент может оказаться только носителем АТ. В свете этого не менее важное значение в постановке диагноза отводится инструментальным методам: УЗИ и скитинграфии с  $^{131}\text{I}$  или  $^{99\text{mTc}}$ .

Типичной УЗ-картиной БГ является диффузное снижение эхогенности, такое же, как при тиреоидитах, что доказывает аутоиммунную природу обеих патологий. Однако, в отличие от тиреоидитов, БГ свойственны гиперваскуляризация и диффузное увеличение общего объема ЩЖ (встречается только при гипертрофической форме АИТ).

Скитинграфия ЩЖ с  $^{131}\text{I}$  или  $^{99\text{mTc}}$  показана при пограничном уровне АТ к рецептору ТТГ, УЗ-визуализации узловых образований в ЩЖ. Усиление диффузного захвата радиофармпрепарата (РФП) всей ЩЖ позволяет отличить БГ от деструктивного (подострого) тиреоидита, для которого характерен низкий захват изотопа железой (разрушение фолликулов ЩЖ), а также от автономного узла в ЩЖ (локальное накопление изотопа) [13, 21, 23]. Учитывая хронический йодный дефицит на территории Российской Федерации, наиболее часто БГ приходится дифференцировать с функциональной автономией ЩЖ [1–3, 22, 24, 25].

Не следует забывать и о диссеминированной форме функциональной автономии, при которой накопление РФП также носит диффузный характер, как при БГ, что не влияет на тактику лечения в целом при отсутствии эндокринной офтальмопатии.

В настоящее время основу лечения составляют три метода: консервативное лечение с использованием тиреостатиков, хирургическое лечение, терапия радиоактивным йодом.

Тиреостатическая терапия является методом выбора у комплаентных пациентов без выраженных осложнений ТТ при условии небольшого объема ЩЖ (до 40 мл) либо в рамках предоперационной подготовки. Используются тиамазол и пропилтиоурацил (у беременных в I триместре предпочтение отдается последнему, в остальных случаях это препарат второй линии) с приемом по схеме: «блокируй» или «блокируй и замещай». Несмотря на низкую частоту встречаемости (до 0,06%), важно помнить о таких побочных эффектах тионамидов, как агранулоцитоз, тромбоцитопения, токсический гепатит, и до начала терапии оценить гемограмму и биохимический печеночный комплекс [1–3, 13, 22, 24, 25]. В 30–40% случаев медикаментозная коррекция приводит к стойкой ремиссии заболевания, что подтверждает версию о влиянии данной группы препаратов непосредственно на аутоиммунный процесс. Однако в случае рецидива назначение второго курса бесперспективно. Целью оперативного лечения и радиоiodтерапии является максимальное разрушение «органа-мишени» аутоиммунного процесса с достижением стойкого гипотиреоза. Выбор типа радикальной тактики зависит от объема ЩЖ (загрудинное расположение с компрессионным синдромом), тяжести сопутствующей патологии и, в определенной мере, предпочтений самого пациента.

### Функциональная автономия щитовидной железы

Функциональная автономия (ФА) ЩЖ – это повышенная продукция тиреоидных гормонов, не зависящая от регу-

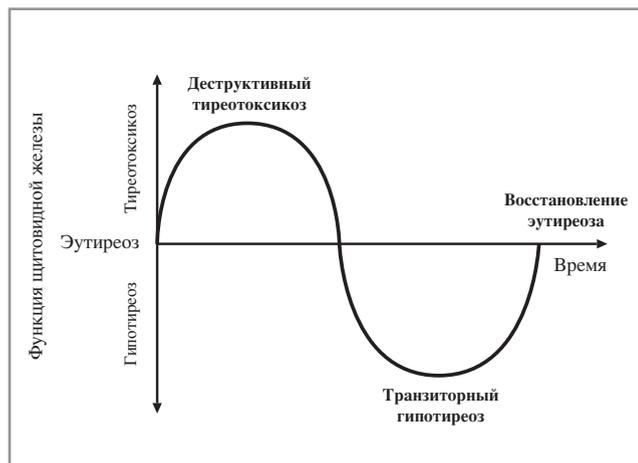
ляторного влияния ТТГ. Вследствие длительного дефицита йода в условиях хронической гиперстимуляции в тироцитах с наибольшим пролиферогенным потенциалом накапливаются соматические активирующие мутации, ведущие к автономному функционированию клеток железы. Классически (примерно в 80% случаев) они выявляются в активно пролиферирующих коллоидных узлах (узловой или многоузловой токсической зоб – крайняя степень проявления функциональной автономии) [1, 2, 13, 14, 22]. Также автономно функционирующие тироциты могут быть рассеяны по всей железе, обуславливая формирование диссеминированной формы автономии, о которой упоминалось ранее. На ранних стадиях развития ФА ЩЖ может ничем себя клинически не проявлять: как правило, уровни тиреоидных гормонов (Т3св и Т4св) долго остаются в пределах нормы, но при УЗИ обнаруживаются узловые структуры, активно поглощающие РФП («горячие» узлы) при скинтиграфии. Чаще это немолодые больные с сопутствующими заболеваниями, маскирующими основную причину болезни. Существующие методы визуализации позволяют установить наличие узлов с высоким захватом радиоактивного йода при пониженном захвате в остальной ткани ЩЖ. Процесс формирования ФА длится годами и проявляет себя клинически чаще после 45 лет. Напротив, БГ чаще встречается у детей, подростков и лиц детородного возраста. Ввиду отсутствия аутоиммунного компонента лечение ФА ЩЖ радикальное. Учитывая тенденцию к развитию у лиц пожилого возраста со множественными сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, патологией пищеварительного тракта, неврологическими заболеваниями, методом выбора является радиойодтерапия. В случае наличия компрессионного синдрома показано оперативное лечение при условии предоперационной компенсации ТТ тиреостатиками [14].

### Токсическая аденома щитовидной железы (болезнь Пламмера)

Аналогичными клинико-диагностическими характеристиками обладает токсическая аденома ЩЖ, также известная как болезнь Пламмера, – доброкачественная опухоль, проявляющаяся клинической картиной тиреотоксикоза и возникающая вследствие автономной гиперпродукции тиреоидных гормонов отдельными клетками фолликулярного эпителия. Причины и механизмы развития заболевания до сих пор остаются неясными, однако в настоящее время за основу патогенеза принимают спорадические мутации гена ТТГ-рецептора, в результате которых он обретает способность находиться в активном состоянии независимо от влияния ТТГ. Другой механизм образования автономной аденомы связывают с мутациями гена G-белка, повышающего функциональную активность отдельных фолликулярных клеток. Принципиальное отличие от функциональной автономии заключается в гистологической характеристике образования и независимости от потребления йода. В диагностической и лечебной тактике патология специфична не имеет.

Возвращаясь к вопросам дифференциальной диагностики ТТ в рамках аутоиммунной патологии, в качестве клинически важной проблемы следует выделить деструктивные формы тиреоидита, классическими примерами которых выступают ХАИТ, подострый тиреоидит де Кервена, послеродовой тиреоидит, а также «молчащий» (безболовой) тиреоидит [1, 2, 14, 22].

При всех деструктивных аутоиммунных тиреоидитах заболевание проходит несколько фаз (см. рисунок).



Естественное течение деструктивного тиреотоксикоза.

Первая тиреотоксическая фаза обусловлена антителозависимой атакой тироцитов комплементом с последующим высвобождением тиреоидных гормонов в кровеносное русло. При условии деструкции значимого объема тиреоидной ткани, с переходом через эутиреоидное состояние, наступает вторая фаза – гипотиреоидная. В дальнейшем, при условии сохранения достаточного для синтеза гормонов объема паренхимы ЩЖ, возможно восстановление функции ЩЖ, в противном случае формируется стойкий первичный гипотиреоз. Тиреотоксическую фазу всех тиреоидитов необходимо дифференцировать, главным образом, с БГ [1, 2, 14, 26, 27]. Следует обратить внимание на то, что последняя достаточно часто манифестирует (рецидивирует) именно в послеродовом периоде и может быть инициирована назначением препаратов интерферона, носительство антител к тиреоидной ткани – нередкое явление, а УЗ-характеристики ЩЖ отражают лишь типичную картину аутоиммунного воспаления, не имеющую радикальных разграничений. В таких условиях принципиальное для дифференциальной диагностики значение приобретает скинтиграфия ЩЖ, позволяющая при БГ выявить диффузное усиление захвата  $^{99m}\text{Tc}$ , а в случае деструктивного тиреоидита – снижение или отсутствие его захвата [1, 2, 13, 14, 22]. Важно также исследовать уровень антител к рецептору ТТГ; кроме того, в нетяжелых случаях информативно динамическое наблюдение – спонтанное наступление гипотиреоидной фазы спустя 2–4 мес от начала фазы тиреотоксической подтверждает факт деструкции. Клинические примеры сочетания этих двух патологий представляют собой казуистическую редкость.

### Хронический аутоиммунный тиреоидит

ХАИТ – это аутоиммунное заболевание ЩЖ, при котором происходит постепенное разрушение ее функционирующей ткани в процессе иммунного воспаления с формированием стойкого гипотиреоза. Наибольшие трудности для дифференциальной диагностики представляет гипертиреоидная фаза ХАИТ («хаши-токсикоз», как правило, не выходящий за рамки субклинического). ТТ манифестирует с дебюта АИТ и продолжается не более 4–6 мес с последующим постепенным развитием гипотиреоза. Любопытно, что в 2,1 случая на 100 тыс. населения клиническим его проявлением может выступить стероид-реактивная энцефалопатия, связанная с АИТ (SREAT), также известная как энцефалопатия Хашимото [1, 2, 22, 28].

Дифференциальная диагностика данной формы АИТ с БГ остается предметом дискуссий: классические антитиреоидные антитела (к ТГ и ТПО) определяются у 80–95% пациентов с обеими патологиями; экзогенная структура ЩЖ не имеет радикальных различий. Наиболее информативный метод – скintiграфия: поглощение РФП при ХАИТ может быть нормальным, пониженным или повышенным с неравномерным распределением, что определяет «пеструю» сканограмму у этих больных с зонами повышенного и пониженного захвата (аутоиммунная деструкция ткани ЩЖ).

В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ, доказавшие свою эффективность.

В том случае, если результаты обследования не позволяют уточнить диагноз, необходимо временно выбрать наблюдательную тактику. Если симптомы ТТ не выражены, следует ограничиться назначением бета-блокаторов и препаратов седативного ряда. При более выраженных клинических проявлениях следует расценить заболевание как БГ и иницировать тиреостатическую терапию [1, 3, 13, 14, 22, 29].

### Послеродовой тиреоидит и «молчаливый» (безболевого) тиреоидит

Послеродовой тиреоидит является классическим примером иммуноопосредованного деструктивного тиреоидита. Полный его аналог, развивающийся вне беременности, – так называемый «молчаливый» (безболевого) тиреоидит. Послеродовой тиреоидит развивается у 3–5% женщин в послеродовом периоде. Реальная распространенность безболевого тиреоидита неизвестна. Морфологическую основу заболеваний составляет лимфоцитарная инфильтрация паренхимы ЩЖ без образования гигантских клеток, клинически со смесью фаз транзиторного ТТ и гипотиреоза. Наибольшие сложности обусловлены рамками дифференциальной диагностики тиреотоксической фазы тиреоидита и БГ. При сборе анамнеза важное значение имеет указание на временной интервал между родами и манифестацией тиреоидита (легкий транзиторный ТТ через 1–3 мес после родов, сменяющийся гипотиреозом со спонтанной ремиссией через 6–8 мес).

При тиреоидите, как правило, обнаруживается повышенный титр АТ к ТПО без значимого повышения титра АТ к рецептору ТТГ. При УЗИ определяется диффузное или мультифокальное снижение эхогенности, при скintiграфии ЩЖ – диффузное снижение захвата  $^{99m}\text{Tc}$  или  $^{123}\text{I}$ . Определенные сложности при диагностике могут возникнуть у кормящих женщин, которым проведение скintiграфии ЩЖ противопоказано. Данная ситуация предполагает выжидательную тактику: в случае послеродового тиреоидита происходит постепенное снижение уровня тиреоидных гормонов в крови. Очень часто диагноз безболевого тиреоидита устанавливается ретроспективно, при динамическом наблюдении пациентов с субклиническим нарушением функции ЩЖ. Следует помнить о том, что наиболее частой причиной нарушения функции ЩЖ в послеродовом периоде является именно послеродовой тиреоидит, а не БГ или ХАИТ. В тиреотоксической фазе назначается симптоматическая терапия бета-адреноблокаторами, тиреостатическая терапия не показана [30].

### Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена, вирусный)

В основе патогенеза лежит типичное вирусное поражение тироцитов с последующей репликацией вирусных ча-

стиц и апоптозом клеток хозяина. Предположительно инициатором деструкции тиреоидной ткани выступает вирусный агент (вирус Коксаки, аденовирусы, вирус эпидемического паротита, ЕСНО, вирусы гриппа, вирус Эпштейн–Барр), также существуют данные о наличии HLA-BW35, обуславливающих предрасположенность к манифестации тиреоидита. Особенностью этой формы является яркая субъективная симптоматика четко локализованной боли, с иррадиацией в ухо и нижнюю челюсть с той же стороны, обусловленная отечным синдромом с растяжением капсулы ЩЖ. Наряду с этим отмечаются клиническая картина ТТ, астено-вегетативный синдром, субфебрилитет. Заболевание, как правило, обладает сезонностью проявления (осень-зима), дебютирует через 5–6 нед после перенесенной инфекции. При лабораторном исследовании в общем анализе крови – повышение СОЭ без лейкоцитарного сдвига, возможен лимфоцитоз. При гормональном исследовании возможно транзиторное обнаружение титра АТ к ТГ. При УЗИ – диффузное увеличение ЩЖ, облаковидные зоны пониженной эхогенности в одной или обеих долях. При скintiграфии – снижение захвата РФП, типичное для деструкции. В качестве специфического подтверждающего теста используется тест Крайля: через 24–72 ч от назначения 20–40 мг/сут преднизолона отмечаются уменьшение болевого синдрома и тенденция к нормализации лабораторных показателей. Лечение проводится с использованием нестероидных противовоспалительных средств (кроме ацетилсалициловой кислоты), преднизолона, бета-адреноблокаторов (для устранения симптомов ТТ); антитиреоидные препараты не показаны [1, 2, 13, 22].

### Транзиторный гипертиреоз беременных

К основным факторам, способным повлиять на результаты определения уровней тиреоидных гормонов во время беременности, относятся увеличение продукции тиреоидных гормонов под влиянием хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), повышение уровня тироксин-связывающего глобулина и неэстерифицированных жирных кислот, увеличение почечной экскреции йода. В первой половине беременности уровень ТТГ может быть снижен (или даже подавлен) у 30% женщин; примерно у 2–3% женщин это сопровождается умеренным повышением уровня Т4св и в научной литературе отражено как транзиторный гестационный гипертиреоз [31]. Данное явление обусловлено физиологической гиперстимуляцией ЩЖ ХГЧ (при уровне, как правило, более 100 000 ЕД/л) на ранних сроках беременности (в I и II триместрах). Патогенетически данная форма ТТ обусловлена структурным сходством ХГЧ с ТТГ, а также его сродством к рецептору к ТТГ. УЗ-структура ЩЖ при этом остается неизменной. Эта ситуация в подавляющем большинстве случаев не требует лечения, поскольку самостоятельно исчезает к середине II триместра беременности, однако ее необходимо дифференцировать с ТТ, развивающимся вследствие БГ, способным возникать на любом сроке беременности и сопровождающимся классическими отклонениями, описанными выше [1, 2, 22, 31].

### Пузырный занос и хорионкарцинома

Пузырный занос и хорионкарцинома относятся к группе трофобластических болезней – редких опухолей, возникающих в результате малигнизации различных элементов трофобласта (cito-, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток), что обязательно ассоциируется с беремен-

ностью. В основе патогенеза лежит выработка больших количеств ХГЧ, обладающего ТТГ-подобной активностью, что может приводить к гиперстимуляции ЩЖ и повышению продукции тиреоидных гормонов. В гормональном анализе соответственно наблюдается подавление ТТГ при умеренном повышении Т3св и Т4св на фоне высоких концентраций бета-ХГЧ (при нормальной беременности пик ХГЧ – в 9–10 нед, не выше 150 000 мМЕ/мл, с последующим снижением уровня). При скintiграфии характерно повышение захвата РФП ЩЖ. Методами лечения являются химиотерапия и хирургическое удаление [22, 32].

### Метастазы рака щитовидной железы

Ткань фолликулярного рака ЩЖ способна накапливать радиоактивный йод, в редких случаях используя его для синтеза активных гормонов. При отсутствии офтальмопатии наблюдается классическая клиническая картина ТТ. При проведении скintiграфии может определяться повышенное накопление изотопа в участках, отдаленных от ЩЖ (в костях, легких). Для разрушения метастазов используют большие дозы  $^{131}\text{I}$  [13, 22].

### Яичниковая струма

Патогенез данного заболевания обусловлен гиперфункцией тиреоидной ткани, локализованной в тератоме яичника. В гормональном анализе: подавление ТТГ с высокими концентрациями Т3св и Т4св, при скintiграфии – отсутствие захвата РФП ЩЖ. Лечение сводится к удалению образования [33].

Среди ятрогенных форм ТТ наиболее часто можно встретить амиодарон-индуцированный ТТ 2-го типа и цитокин-индуцированный тиреоидит, развивающийся на фоне интерферонотерапии, а также ТТ вследствие экзогенных причин.

### Амиодарон-индуцированный тиреоидит

Важной проблемой амиодарон-индуцированных тиреопатий является амиодарон-индуцированный ТТ. Ввиду специфики химической структуры в одной таблетке (200 мг) препарата содержится 75 мг йода с высвобождением около 6–9 мг неорганического йода, что в разы превышает суточную потребность взрослого человека (150 мкг) и обуславливает йод-индуцированное повреждение тиреоидной ткани (индукция оксидативного стресса) с изменением периферической конверсии тиреоидных гормонов [8, 34, 35]. Кроме того, амиодарон обладает самостоятельными специфическими агрессивными свойствами в отношении ЩЖ (прямое цитотоксическое влияние на тироциты) [36]. ТТ может развиваться независимо от длительности терапии и, в силу накопительных способностей, даже после отмены препарата.

В качестве доминирующих клинических проявлений выступают сердечно-сосудистые (декомпенсация ишемической болезни сердца, аритмии) и неврологические расстройства (раздражительность, плаксивость, тремор). Учитывая антиадренергическую активность препарата, классическая клиническая картина ТТ может не иметь выраженных проявлений. Для выбора правильной лечебной тактики принципиальным является определение в ходе диагностики типа тиреопатии: амиодарон-индуцированная тиреопатия 1-го типа развивается на фоне существующей патологии ЩЖ и в своей основе предполагает йод-индуцированную стимуляцию синтеза тиреоидных гормонов. С учетом базовой патологии результаты лабораторно-инструментальных исследований будут типичны для аутоиммунного заболевания ЩЖ или ее ФА.

Амиодарон-индуцированная тиреопатия 2-го типа представляет собой лекарственное разрушение тироцитов исходно интактной ЩЖ и соответствует по своей природе деструктивному тиреоидиту (отсутствие антител к ЩЖ, отсутствие/снижение васкуляризации при УЗИ, снижение накопления РФП при скintiграфии). Главная клиническая особенность этих форм – тяжесть ТТ, в том числе развитие болевых форм по типу подострого тиреоидита.

Вследствие высоких сердечно-сосудистых рисков у пациентов, принимающих в качестве антиаритмической терапии амиодарон, при подтверждении любого из типов амиодарон-индуцированной тиреопатии необходимо рассмотрение вопроса об отмене амиодарона совместно с кардиологом [34, 37–39]. Методом лечения при амиодарон-индуцированной тиреопатии 1-го типа в целях подавления избыточного синтеза тиреоидных гормонов является длительное назначение тиреостатиков. При амиодарон-индуцированной тиреопатии 2-го типа показана инициация терапии глюкокортикоидами, в случае тяжелого течения ТТ – в комбинации с тионамидами. Хирургическое лечение показано при неэффективности длительной ( $\geq 6$  мес) медикаментозной терапии. В случае сохранения захвата РФП ЩЖ возможна радиойодтерапия [34, 38–41].

### Цитокин-индуцированный тиреоидит

Причиной развития цитокин-индуцированного тиреоидита является назначение пациенту препаратов интерферона по поводу различных заболеваний (гепатит С, заболевания крови и др.) с отсутствием четкой временной корреляции между развитием тиреоидита и длительностью терапии интерферонами. Данная форма тиреоидита развивается у 20% носителей АТ к ТПО, в дебюте представляет собой типичный деструктивный ТТ нетяжелого течения и чаще диагностируется при плановом гормональном обследовании пациентов, получающих препараты данной группы [2, 22].

### Экзогенный тиреотоксикоз

Экзогенный ТТ можно разделить на ятрогенный (в том числе при супрессивной терапии после удаления папиллярного или фолликулярного рака ЩЖ) и искусственный (factitia), связанный с осознанным или неосознанным применением препаратов ЩЖ или ее компонентов самими пациентами.

Экзогенный ТТ может быть обусловлен чрезмерным пероральным потреблением синтетического гормона в лечебных целях (супрессивная терапия высококодифференцированного рака ЩЖ) либо в качестве скрытого использования. Некоторые, зачастую психически неуравновешенные, люди скрытно принимают большие количества тиреоидных гормонов, в том числе с целью снижения массы тела, или же в рамках болезни Мюнхгаузена.

Потеря массы тела, раздражительность, учащенное сердцебиение, тремор развиваются в отсутствие зоба и офтальмопатии. Характерными признаками являются низкий уровень ТТГ и ТТ, высокие концентрации Т4св и Т3св. Лечение, как правило, требует участия психотерапевта, подробного разъяснения опасности длительного приема тиреоидных гормонов, приводящего к поражению сердца, мышечной слабости, остеопорозу. Также следует помнить о нефармакологической причине экзогенного ТТ, а именно – пищевом ТТ, вызванном приемом мяса или колбасы, содержащей ткань ЩЖ, непреднамеренно смешанной с мышцами и другими тканями шеи животного. В литературе описано явление «гамбургер-тиреотоксикоза» в Канаде, на северо-западе

США, в Испании, где систематическое употребление гамбургеров и мясного фарша, содержащих тиреоидную ткань, приводило к рецидивирующему ТЗ-ТТ. В настоящее время министерством сельского хозяйства США продажа такого мяса запрещена. У пациентов с рецидивирующим ТТ при отсутствии зоба и глазных симптомов, антител к рецептору ТТГ, ТПО и ТГ, позволяющих исключить БГ, в рамках диагностического алгоритма важное значение необходимо уделить тщательному сбору анамнеза (прием лекарственных препаратов, процедур с введением йод-содержащих препаратов, навязчивые идеи, бытовой анамнез) [16, 25]. Низкое поглощение РФП при скитиграфии ЩЖ, характерное для экзогенного ТТ, неспецифично и встречается также при тиреоидитах или йод-индуцированном ТТ. В таких случаях ключом к дифференциации эндогенных и экзогенных причин является уровень ТГ крови: он повышен лишь в случае эндогенного ТТ [42–45].

Состояния, при которых повышенная либо нормальная секреция ТТГ сочетается с повышенным уровнем свободных фракций Т3 и Т4, обозначают как синдромы неконтролируемой секреции ТТГ. К ним относят ТТГ-секретирующие аденомы и случаи резистентности к тиреоидным гормонам [4, 5, 46].

### Синдром резистентности к тиреоидным гормонам

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам (RTH) является наследственным заболеванием, характеризующимся пониженной чувствительностью тканей-мишеней к гормонам ЩЖ [5]. Идентифицированы два гена, расположенных на 17-й и 3-й хромосомах и кодирующих рецепторы к тиреоидным гормонам TRa1 и TRp. Эти рецепторы имеют три основные изоформы: TRa1 (преимущественная экспрессия в центральной нервной системе, миокарде, скелетных мышцах), TRP1 (в печени и почках) и TRP2 (в гипофизе и гипоталамусе), мутации которого наиболее часты [47]. Мутация в гене *TRHB* изменяет строение рецептора таким образом, что он теряет способность связывать Т3, сохраняя при этом способность связывать ДНК [5, 19, 47, 48]. Всего к настоящему времени выявлено более 120 различных мутаций в гене [19]. Клинически большинство больных RTH находятся в эутиреоидном состоянии, поскольку дефект рецептора частично компенсируется повышенным уровнем тиреоидных гормонов и лечения, как правило, не требует. Однако в зависимости от типа резистентности симптоматика может варьировать от гипертиреоза до гипотиреоза, компенсируемого только введением высоких доз лиотиронина. ТТ, как правило, наблюдается при избирательной резистентности гипофиза к тиреоидным гормонам. Данный вариант заболевания, как правило, наследуется аутосомно-доминантно, характеризуется нормальным уровнем ТТГ в сыворотке и в подавляющем большинстве случаев сочетается с печеночной резистентностью. Другие два варианта: генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам и частичная периферическая резистентность к тиреоидным гормонам – протекают с повышением уровней Т4св и Т3св в сыворотке без подавления уровня ТТГ. Однако при генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам все ткани-мишени резистентны к этим гормонам, а содержание ТТГ в сыворотке регулируется тиролиберином. Резистентность органов-мишеней (костей, мозга, печени, сердца, гипофиза) к тиреоидным гормонам у разных больных различается. Характерными симптомами являются зоб, задержка физического и полового развития, рассеянное внимание, гиперактивность и тахикардия в покое. В частности, весьма

разнообразны могут быть нарушения интеллекта у детей: от нарушения внимания до умственной отсталости. Другие компоненты синдрома: низкорослость, зернистость или исчерченность эпифизов на рентгенограмме (из-за неравномерной оссификации эпифизов вследствие недостаточного эффекта тиреоидных гормонов), прочие аномалии опорно-двигательной системы и соматические аномалии. У большинства больных с RTH дефект рецептора частично компенсируется повышенным уровнем тиреоидных гормонов, и лечения, как правило, не требуется. Иногда в подобных случаях ошибочно диагностируют БГ и подвергают больных радиойодтерапией или хирургическому лечению. Некоторые дети с этим синдромом нуждаются в лечении тиреоидными гормонами для устранения отставания в росте и умственном развитии [49]. Целью лечения является нормализация уровня ТТГ и собственно тиреоидных гормонов. С этой целью за рубежом применяется аналог гормона щитовидной железы — трийодтироксовая кислота (TRIAС), которая в России не зарегистрирована. Также необходимо помнить, что применение антигипертиреоидных препаратов при синдроме RTH, как правило, не показано. При наличии выраженной синусовой тахикардии применяются бета-адреноблокаторы.

RTH по сути является диагнозом исключения, который обязательно должен быть подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Дифференциальная диагностика должна проводиться с БГ и, главным образом, с ТТГ-секретирующей опухолью гипофиза [5, 47, 50].

### ТТГ-секретирующая опухоль гипофиза

Состоящие из тиреотрофов, подобные опухоли практически всегда доброкачественные – в литературе описано всего одно наблюдение опухоли с множественными метастазами [51]; исключительно редко опухоль может быть эктопированной [52]. Внутри опухолевой клетки происходят посттрансляционные изменения ТТГ, которые приводят к изменению его биологической активности. Кроме того, тиреотропинома, как правило, резистентна к повышенному уровню тиреоидных гормонов, но обладает повышенной чувствительностью к снижению их количеству, что объясняет очень высокую секрецию ТТГ и более агрессивный рост опухоли после проведения тиреоидэктомии, радиойодтерапии и назначения тиреостатиков [46, 52, 53]. Алгоритм диагностики включает гормональное исследование, отражающее повышенные уровни свободных фракций тиреоидных гормонов в сочетании с неподдавленной (повышенной либо нормальной) концентрацией ТТГ, а также обязательное проведение магнитно-резонансной (МРТ) либо компьютерной томографии (КТ) головного мозга, при котором в 72% наблюдений визуализируется макроаденома с супраселлярным ростом либо различной степени инвазией в кавернозные синусы. Следует отметить, что при тиреотропиномах отсутствует корреляция между уровнем ТТГ в крови и размером опухоли [4]. Выявление аденомы гипофиза при МРТ либо КТ и наличие признаков гиперсекреции других гормонов аденогипофиза, симптомов сдавления окружающих структур (головная боль, зрительные нарушения) подтверждают наличие тиреотропиномы. Однако не исключено сочетание гормонально неактивной аденомы гипофиза и RTH. Существует ряд лабораторных тестов, подтверждающих опухолевую секрецию ТТГ. В зарубежной литературе диагностическое значение имеет повышение соотношения альфа-субъединицы к ТТГ (>1), причем значимое повышение ее уровня либо резкое и значительное падение секреции ТТГ и альфа-субъединицы может быть

маркером снижения степени дифференцировки опухоли, более агрессивного ее роста [4, 51, 52]. В сложных диагностических случаях показано проведение функциональных проб: стимуляционного теста с ТРГ (тиреотропинома не отвечает на введение ТРГ), а также проба с подавлением ТЗ (проба Вернера – прием 80–100 мкг ТЗ в течение 8–10 дней), основанная на принципе отрицательной обратной связи – угнетении секреции ТТГ у здоровых людей. При наличии тиреотропиномы не происходит подавления ТТГ. Данный тест является самым чувствительным и специфичным для диагностики тиреотропиномы у пациентов с радиойодтерапией или тиреоидэктомией в анамнезе [54]. Следует помнить, что пожилым людям, а также лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями проба противопоказана. Диагностической ценностью также обладает определение уровня основного обмена и времени рефлекса ахиллова сухожилия, а также уровни биохимических маркеров: глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), холестерина, ангиотензин-превращающего фермента, остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена I-го типа (СТх) и т. д. [4, 46, 54–56]. При РТН концентрации ГСПС, СТх, АПФ и остеокальцина, как правило, находятся в пределах референсных значений, в то время как у всех больных с тиреотоксикозом, в том числе и при тиреотропиномах, наблюдается повышение их секреции. Концентрация общего холестерина у пациентов с тиреотропиномой снижена в сравнении с пациентами с РТН [54]. В сложных диагностических случаях показано проведение генетического исследования на наличие мутаций в генах,

кодирующих бета-рецептор тиреоидных гормонов. Основу лечебной тактики составляет хирургическое удаление опухоли (трансназально эндоскопически или транскраниально) с восстановлением эутиреоидного статуса. Принимая во внимание фиброзирующий характер опухоли наряду с инвазией в окружающие структуры, с целью уменьшения интраоперационных рисков в рамках подготовки к оперативному вмешательству необходимо достижение эутиреоза путем назначения аналогов соматостатина, тиреостатиков в сочетании с бета-адреноблокаторами.

В качестве альтернативы, при наличии противопоказаний к оперативному лечению или отказе пациента, возможно проведение радиотерапии с последующим назначением аналогов соматостатина [4, 45].

## Заключение

Синдром ТТ охватывает широкий спектр патологий, в том числе не связанных с заболеванием ЩЖ. Доступность и простота современных диагностических методов позволяют сформировать диагностический алгоритм, необходимый для персонификации подходов к ведению пациентов с заболеваниями, проявляющимися клинической картиной ТТ. Стоит отметить, что в настоящее время доминирующее значение приобретает проблема взаимного влияния эндокринной и иммунной систем, нередко дебютирующая патологией именно ЩЖ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007 [Dedov II, Melnichenko GA, Fadeev VV. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (In Russ.)].
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229
3. Фадеев В.В. Диагностика и лечение болезни Грейвса. *Медицинский совет*. 2014;(4):44-48 [Fadeev VV. Diagnosis and treatment of Graves disease. *Meditsinskii Sovet = Medical Council*. 2014;(4):44-48 (In Russ.)].
4. Пржиялковская Е.Г., Газизова Д.О., Григорьев А.Ю. и др. Тиреотропинома: трудности дифференциальной диагностики (клинический случай). *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2011;7(2):68-73 [Prjialkovskaja EG, Gasisova DO, Grigoryev AY, et al. Thyrotropin-producing adenoma: diagnostic challenges (Case report). *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tiroidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2011;7(2):68-73 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket20117268-73
5. Калдымова В.А., Кияев А.В., Тюльпаков А.Н. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2013;9(1):51-53 [Kaldymova VA, Kiyaev AV, Tyulpakov AN. Syndromes of resistance to thyroid hormone. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tiroidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2013;9(1):51-53 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket20139151-53
6. Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Полякова Ю.И., Бутаева С.В., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Тиреотропинома: поздний диагноз и эффективность терапии. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(1):39-45 [Petrik GG, Kosmacheva ED, Polyakova YuI, et al. TSH-secreting pituitary adenoma: late diagnosis and effectiveness of therapy. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2017;63(1):39-45 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201763139-45
7. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе. *Consilium medicum*. 2003;5(11):660-663 [Ametov AS, Konieva MYu, Lukyanova IV. Cardiovascular system in thyrotoxicosis. *Consilium medicum*. 2003;5(11):660-663 (In Russ.)].
8. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(3):115-126. doi: 10.1177/2042018811398516
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века. *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(1):35-45 [Dedov II, Mel'nichenko GA, Belaia ZhE, Rozhinskaya LI. Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX–XXI centuries. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2011;57(1):35-45 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201157135-45
10. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Влияние манифестного и субклинического тиреотоксикоза на костную систему взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2007;53(5):9-14 [Belaya ZhYe, Rozhinskaya LYa, Mel'nichenko GA. Influence of manifest and subclinical thyrotoxicosis on the bone system of adults. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2007;53(5):9-14 (In Russ.)].
11. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Остеопороз в практике врача-эндокринолога: современные методы лечения. *Фарматека*. 2010;(3):39-45 [Rozhinskaya LYa, Belaya ZhYe. Osteoporosis in the practice of an endocrinologist: modern methods of treatment. *Farmateka = Farmatheca*. 2010;(3):39-45 (In Russ.)].
12. Бровкина А.Ф., Павлова Т.Л. Эндокринная офтальмопатия с позиции офтальмолога и эндокринолога. *Клиническая офтальмология*. 2000;(1):11-14 [Brovkina AF, Pavlova TL. Endocrine ophthalmopathy from the position of ophthalmologist and endocrinologist. *Klinicheskaya Oftalmologiya*. 2000;(1):11-14 (In Russ.)].
13. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунин Н.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса–Базедова),

- узловым/многоузловым зобом. Москва; 2014. С. 1-25 [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, Rummyantsev PO, Fadeev VV, Petunina NA. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tireotoksikoza s diffuznym zobom (diffuznyi toksicheskii zob, bolezni Greivsa-Bazedova), uzlovym/mnogouzlovym zobom* [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (diffuse toxic goiter, Graves-Bazedov's disease), nodal / multinodular goiter]. Moscow; 2014. P. 1-25 (In Russ.)].
14. Трошина ЕА. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и консервативное лечение (лекция для врачей). *Трудный пациент*. 2013;11(7):22-25 [Troshina EA. Syndrome of thyrotoxicosis. Differential diagnosis and conservative treatment (lecture for doctors). *Trudnyi Patsient = Difficult Patient*. 2013;11(7):22-25 (In Russ.)].
  15. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза 2016 года. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2017;13(3):45-56 [Fadeev VV. Review of American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tiroidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2017;13(3):45-56 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket2017345-56
  16. Мельниченко Г.А. Артифициальные состояния в эндокринологии (часть 1, часть 2). 20 Мая 2014. [Melnichenko GA. Artistic conditions in endocrinology (part 1, part 2). May 20, 2014. (In Russ.)].
  17. Lazarus J, Obuobie K. Thyroid disorders – an update. *Postgrad Med J*. 2000 Sep;76(899):529-536. doi: 10.1136/pmj.76.899.529
  18. Thvilum M, Brandt F, Brix TH, Hegedüs L. Month of birth is associated with the subsequent diagnosis of autoimmune hypothyroidism. A nationwide Danish register-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(6):832-837. doi: 10.1111/cen.13425
  19. Доступно по ссылке: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
  20. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol*. 2003 Jan;148(1):1-9. doi:10.1530/eje.0.1480001
  21. Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. Москва: Адамант; 2002. 340 с. [Dedov II, Gerasimov GA, Sviridenko NYu, Melnichenko GA, Fadeev VV. *Iododefitsitnye zabolevaniya v Rossii. Prostoie reshenie slozhnoi problemy* [Iodine Deficiency Diseases in Russia. A simple solution to a complex problem]. Moscow: Adamant; 2002. 340 p. (In Russ.)].
  22. Смирнов В.В., Маказан Н.В. Синдром тиреотоксикоза: причины, диагностика, лечение. *Лечащий врач*. 2010;(5):71-79 [Smirnov VV, Makazan NV. Syndrome of thyrotoxicosis: causes, diagnosis, treatment. *Lechashchii Vrach = Attending Physician*. 2010;(5):71-79 (In Russ.)].
  23. Фадеев В.В. Диагностика и лечение токсического зоба. *Русский медицинский журнал*. 2002;10(11):513-516 [Fadeev VV. Diagnosis and treatment of toxic goiter. *Russkii Meditsinskii Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2002;10(11):513-516 (In Russ.)].
  24. Безлепкина О.Б. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Грейвса у детей. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(3):59-68 [Bezlepkinina OB. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Graves' disease in children. *Problemy Endokrinologii*. 2014;60(3):59-68 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460359-68
  25. Barbesino G, Tomer Y. Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2247-2255. doi: 10.1210/jc.2012-4309
  26. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedüs L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jan;154(1):29-38. doi: 10.1530/eje.1.02060
  27. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res*. 2012;54(1-3):204-213. doi: 10.1007/s12026-012-8302-x
  28. Liyanage CK, Munasinghe TMJ, Paramanatham A. Steroid-Responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis Presenting with Fever and Confusion. *Case Rep Neurol Med*. 2017;2017:1-4. doi: 10.1155/2017/3790741
  29. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):724-734. doi: 10.1038/nrendo.2013.193
  30. Keely EJ. Postpartum thyroiditis: an autoimmune thyroid disorder which predicts future thyroid health. *Obstet Med*. 2011;4(1):7-11. doi: 10.1258/om.2010.100041
  31. Фадеев В.В., Лесникова С.В. Гипотиреоз и изолированная гипотироксинемия во время беременности. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2011;7(1):6-14 [Fadeev VV, Lesnikova SV. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia during pregnancy. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tiroidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2011;7(1):6-14 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket2011716-14
  32. Кузнецов В.В., Мещерякова Л.А., Хохлова С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных новообразований плаценты. Москва; 2014 [Kuznetsov VV, Meshcheryakova LA, Khokhlova SV. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zlokachestvennykh novoobrazovaniy platsenty* [Clinical recommendations for diagnosis and treatment of placental malignancies]. Moscow; 2014 (In Russ.)].
  33. Огнерубов Н.А., Улитина Е.Д. Струма яичника: случаи из практики. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2013;18(5):2855-2859 [Ognerubov NA, Ulitina ED. Struma ovary: case histories. *Vestnik Tambovskogo Universiteta = Bulletin of Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences*. 2013;18(5):2855-2859 (In Russ.)].
  34. Платонова Н.М. Современные аспекты диагностики и лечения амодарон-индуцированного тиреотоксикоза. *Поликлиника. Эндокринология/кардиология*. 2016;1(2):45-50 [Platonova NM. Modern aspects of diagnostics and treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Poliklinika. Endokrinologiya/Kardiologiya = Polyclinic. Endocrinology/Cardiology*. 2016;1(2):45-50 (In Russ.)].
  35. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Mar;62(3):563-568. doi: 10.1210/jcem-62-3-563
  36. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(7):635-640. doi: 10.1007/BF03347021
  37. Ordookhani A, Burman KD. Hemostasis in Overt and Subclinical Hyperthyroidism. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15(3):e44157. doi: 10.5812/ijem.44157
  38. Maseeh-uz-Zaman, Fatima N, Sajjad Z. Amiodarone therapy: don't forget thyroid. *JPA J Pak Med Assoc*. 2012 Mar;62(3):268-272.
  39. Свириденко Н.Ю., Молашенко Н.В., Платонова Н.М., Атаманова Т.М., Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицин С.П. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов, принимающих амодарон. Методы коррекции тиреоидной дисфункции. *Клиническая тиреология*. 2004;2(4):19-26 [Sviridenko NYu, Molashenko NV, Platonova NM, Atamanova TM, Serdyuk SE, Bakalov SA, Golitsin SP. Functional state of the thyroid gland in patients taking amiodarone. Methods of correcting thyroid dysfunction. *Klinicheskaya Tiroidologiya = Clinical Thyroidology*. 2004;2(4):19-26 (In Russ.)].
  40. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, Martino E, Bogazzi F. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):363-368. doi: 10.1530/EJE-14-0267
  41. Brooks MJ, Pattison DA, Teo EP, Price S, Gurvitch R. Amiodarone-Induced Destructive Thyroiditis Associated with Coronary Artery Vasospasm and Recurrent Ventricular Fibrillation. *Eur Thyroid J*. 2013;2:65-66. doi: 10.1159/000345528
  42. Parmar MS, Sturge C. Recurrent hamburger thyrotoxicosis. *CMAJ*. 2003 Sep 2;169(5):415-417.
  43. Hendriks LEL, Looij BJ. Hyperthyroidism caused by excessive consumption of sausages. *Neth J Med*. 2010 Mar;68(3):135-137.
  44. Megias MC, Iglesias P, Villanueva MG, Diez JJ. Intermittent and recurrent episodes of subclinical hypothyroidism, central hypothyroidism and T3-toxicosis in an elderly woman. *Case Reports*. 2012;2012(aug14 2):bcr2012006260-bcr2012006260. doi: 10.1136/bcr-2012-006260
  45. Socin H, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(4):433-442. doi: 10.1530/eje.0.1480433
  46. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau J-L. 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Tre-

- ment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *Eur Thyroid J.* 2013;2(2):76-82. doi: 10.1159/000351007
47. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Пер. с англ. под ред. Г.А. Мельниченко. Москва: БИНОМ; 2011. С. 356-357 [Gardner D, Shobek D. *Bazisnaya i klinicheskaya endokrinologiya* [Basic and clinical endocrinology]. Moscow: BINOM; 2011. P. 356-357 (In Russ.)].
48. Collingwood TN. A role for helix 3 of the TRbeta ligand-binding domain in coactivator recruitment identified by characterization of a third cluster of mutations in resistance to thyroid hormone. *EMBO J.* 1998;17(16):4760-4770. doi: 10.1093/emboj/17.16.4760
49. Refetoff S. Resistance to thyroid hormone with and without receptor gene mutations. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003 Feb;64(1):23-25.
50. Safer JD, Cohen RN, Hollenberg AN, et al. Defective release of corepressor by hinge mutants of the thyroid hormone receptor found in patients with resistance to thyroid hormone. *J Biol Chem.* 1998 Nov 13;273(46):30175-30182. doi: 10.1074/jbc.273.46.30175
51. Mixson AJ, Friedman TC, Katz DA, et al. Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):529-533. doi: 10.1210/jcem.76.2.8432799
52. Мартынова Е. Клинический случай. Эктопическая ТТГ-секретирующая аденома у 41-летнего мужчины. *Актуальная эндокринология.* 2014 [Martynova E. Clinical case. Ectopic TTG-secreting adenoma in a 41-year-old man. *Actual Endocrinology.* 2014 (In Russ.)].
53. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors: Diagnostic Criteria, Thyroid Hormone Sensitivity, and Treatment Outcome in 25 Patients Followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):476-486. doi: 10.1210/jcem.84.2.5505
54. Beck-Peccoz P, Persani L. TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 Sep;2(9):524-528; quiz following p528.
55. Okuno S, Inaba M, Kitatani K, Ishimura E, Yamakawa T, Nishizawa Y. Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Osteoporos Int.* 2005;16(5):501-509. doi: 10.1007/s00198-004-1712-4
56. Chatterjee VKK. Resistance to Thyroid Hormone. *Horm Res.* 1997;48(4):43-46. doi: 10.1159/000191312

Поступила 02.04.2018