

УДК 616.441-008.61

Р.Б. БАЗАРБЕКОВА, А.К. ДОСАНОВА, Ж.С. ШЕРИЯЗДАН, Р.Х. КАРАЕВ,
Б.А. ДЖУСУПКАЛИЕВА, А.А. СМАГУЛОВА

Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Республика Казахстан

ОЦЕНКА ТИРЕОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Базарбекова Р.Б.

В статье представлены результаты анализа оказания специализированной медицинской помощи больным диффузным токсическим зобом в городе Алматы.

Цель исследования. Изучить соответствие оказания специализированной медицинской помощи больным с диффузным токсическим зобом в условиях города Алматы требованиям казахстанского протокола диагностики и лечения.

Материал и методы. Исследование базировалось на данных, полученных при выкопировке сведений из 300 историй болезни 217 пациентов, пребывавших в эндокринологическом отделении клинической больницы №7 г. Алматы в период с 2013 по 2016 годы (82 из них госпитализировались неоднократно).

Результаты и обсуждение. Выявлено отсутствие преемственности между стационарным и амбулаторным звеньями и системы динамического наблюдения за пациентами в процессе амбулаторного лечения. Не используется определение АТ к рТТГ как с диагностической, так и прогностической целью. Крайне редко используются радикальные методы лечения.

Вывод. Проведенный анализ показал, что в г. Алматы имеются серьезные нарушения в организации специализированной медицинской помощи больным с диффузным токсическим зобом.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз, щитовидная железа, ТТГ, Т3, Т4, АТ к рецепторам ТТГ.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса, - заболевание, вызванное избыточной секрецией тиреоидных гормонов (ТГ) диффузно увеличенной щитовидной железой (ЩЖ) под влиянием тироидстимулирующих антител [1, 2, 3].

Распространенность ДТЗ в популяции достигает 2-5%, а ежегодная заболеваемость составляет 5-7 человек на 100 000 населения. ДТЗ поражает молодых людей в наиболее продуктивном возрасте, с первых лет болезни снижая качество их жизни. Заболевание чаще встречается среди женщин в возрасте 20-40 лет. Смертность при ДТЗ главным образом обусловлена поражением сердечно-сосудистой системы. Курение повышает риск ДТЗ в 1,9 раза, а риск эндокринной офтальмопатии (ЭОП) при уже имеющемся ДТЗ - в 7,7 раза [4].

В возникновении ДТЗ важную роль играют генетические и этнические факторы. У представителей европеоидной расы преобладают гаплотипы HLA-B8 и HLA-DR-w3, у японцев - HLA-Bw36, у китайцев - HLA-Bw36. Заболевание имеет выраженный семейный характер [5].

Главное звено в патогенезе ДТЗ - повышение секреции тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) под влиянием антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ к рТТГ) – иммуноглобулинов класса G (IgG), симулирующих эффекты ТТГ.

Для диагностики функциональных нарушений щитовидной железы приоритет отдается прежде всего определению ТТГ в крови. В настоящее время исследование уровня ТТГ проводится высокочувствительными иммунофермент-

ными методами, что обеспечивает точный результат [6].

Для классического варианта ДТЗ характерно значительное снижение содержания в крови ТТГ и повышение уровней свободных Т3 и Т4. Обычно повышены также показатели АТ к ТГ и ТПО.

Наиболее информативным тестом диагностики ДТЗ является определение уровня АТ к рТТГ.

Целью лечения болезни Грейвса из-за отсутствия возможности воздействовать на этиологические причины и основные звенья патогенеза является устранение клинических симптомов тиреотоксикоза [7].

В настоящее время существуют 3 метода лечения ДТЗ: медикаментозный (прием тиреостатиков), хирургический, радиоiodтерапия (РЙТ).

В России, Японии и большинстве стран Европы преимущественно используются анти тиреоидные препараты, лечение радиоактивным йодом - в клиниках США. В России достаточно широко используется также оперативное лечение [8].

К тиреостатическим препаратам относятся производные имидазола (тирозол) и тиоурацил (пропилтиоурацил). Их обычно назначают в сочетании с блокаторами β-адренорецепторов (пропранолол, метапролол, атенолол, конкор), механизм действия которых связан со способностью ускорять элиминацию йодидов из ЩЖ и угнетать активность ферментативных систем, окисляющих йодиды до йода. Уровень Т3 снижает пропранолол (но не метапролол, атенолол).

Контакты: Базарбекова Римма Базарбековна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии КазМУНО, г. Алматы, Казахстан. Тел.: + 7 777 210 88 22, e-mail: avek@bk.ru

Contacts: Rimma Bazarbekovna Bazarbekova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department, of Endocrinology of the Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty c. Ph.: + 7 777 210 88 22, e-mail: avek@bk.ru

Об эффективности антитиреоидной терапии судят по динамике содержания АТ к рТТГ.

Причем, надеяться на стойкую ремиссию заболевания можно только в том случае, когда в процессе лечения уровень АТ к рТТГ приближается к нормальным величинам. Однако результаты исследований показывают, что в реальности у 40% пациентов, получающих лечение тиреостатиками, уровень АТ к рТТГ сохраняется повышенным даже через год регулярного их приема, что свидетельствует об отсутствии иммунологической ремиссии заболевания [9].

При отсутствии эффекта от консервативной терапии, применяющейся в течение 12-18 месяцев, показано использование радикальных методов лечения (хирургический, РЙТ) [10].

Известны 3 вида оперативного вмешательства: тиреоидэктомия – полное удаление ткани ЩЖ; предельно субтотальная резекция – удаление ткани ЩЖ с оставлением претрахеальных листков капсулы ЩЖ с минимальным количеством тиреоидной ткани (<2-3 г); субтотальная резекция – неполное удаление ЩЖ с оставлением >2-3 г ткани.

Следует подчеркнуть, что неполное удаление ткани железы при двух последних видах операций создает высокий риск рецидивов ДТЗ в последующем.

Целью РЙТ является ликвидация тиреотоксикоза и достижение стойкого гипотиреоидного состояния путем разрушения гиперфункционирующей ткани щитовидной железы.

Простота технологий, которые практически не отличаются от технологий введения в организм диагностических радиофармпрепаратов и нерадиоактивных лекарственных средств, низкая стоимость по сравнению с другими видами лечения, возможность проведения в амбулаторном режиме определяют основные преимущества РЙТ [11].

Подводить итоги РЙТ можно не ранее, чем через полгода: сохранение тиреотоксикоза дольше этого срока, как правило, требует повторного проведения РЙТ.

Основным исходом радикальных методов лечения болезни Грейвса является гипотиреоз, требующий заместительной терапии [12].

Согласно казахстанским и международным протоколам (www.rcgz.kz) ведение пациентов с ДТЗ должно соответствовать следующим требованиям:

- обязательное определение АТ к рТТГ с диагностической и прогностической целью;
- консервативное лечение не должно превышать 12-18 месяцев;
- неэффективность консервативной терапии является показанием для проведения одного из видов радикальной терапии.

Цель исследования - изучить соответствие оказания специализированной медицинской помощи больным с диффузным токсическим зобом в условиях города Алматы требованиям казахстанского протокола диагностики и лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинической базе кафедры эндокринологии Казахского медицинского университета непрерывного образования – в Городской клинической больнице №7 (ГКБ №7) г. Алматы.

Сплошным методом была произведена выкопировка данных из 300 историй болезни 217 пациентов (82 из них пребывали в стационаре неоднократно), находившихся в период с 2013 по 2016 годы в эндокринологическом отделении больницы.

Возраст больных колебался в пределах 16-75 лет. Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

В исследовании преобладали пациенты женского пола (75,5%). Возраст начала ДТЗ в среднем составлял 20-40 лет.

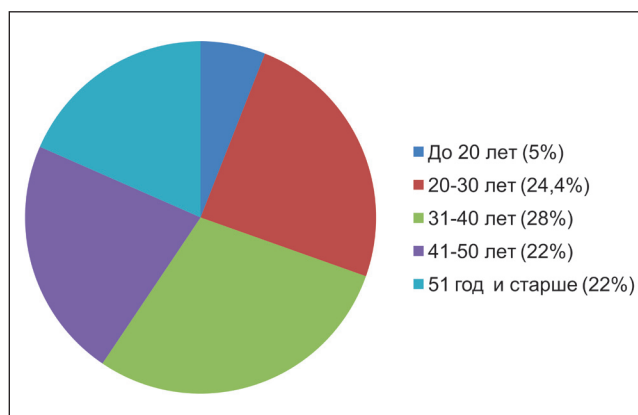


Рисунок 1 - Распределение пациентов по возрасту на момент установления диагноза

В амбулаторных условиях основанием для диагностики ДТЗ у всех пациентов, помимо наличия клинических симптомов тиреотоксикоза, явились данные о высоком уровне св Т3 и св Т4 в крови, что сочеталось со значительным снижением уровня ТТГ. У большинства пациентов определялись также АТ к ТГ и ТПО. АТ к рТТГ не определялись ни в одном случае.

Длительность заболевания на момент поступления в ГКБ №7 варьировала в диапазоне от 1 недели до 30 лет (рис. 2).

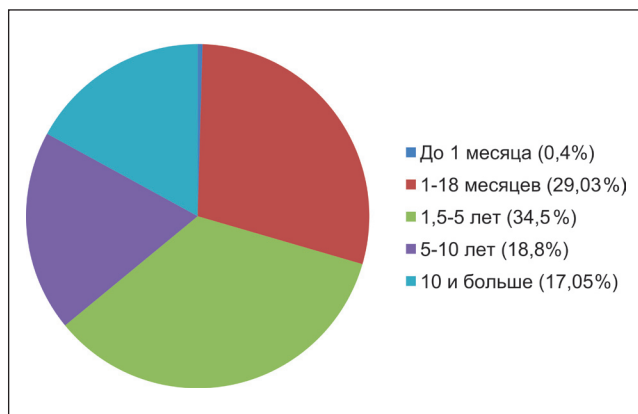


Рисунок 2 - Продолжительность заболевания на момент госпитализации в стационар

ЭОП была отмечена в 59,8% случаев. Причем, наиболее часто имела место ЭОП 1 степени - у 92 (42,3%), 2 степень отмечалась у 33 (15,2%), 3 степень – у 5 (2,3%) больных.

В нашем наблюдении были случаи сочетания ДТЗ с другими аутоиммунными заболеваниями. Так, сахарный диабет 1 типа имел место у 5 (2,3%), болезнь Бехтерева

- у 1 (0,5%), ревматоидный артрит - у 1 (0,5%) пациента. Пять ранее прооперированных по поводу ДТЗ пациентов и два пациента с РИТ в анамнезе поступили с рецидивом заболевания.

Длительность предшествовавшей данной госпитализации терапии значительно отличалась от рекомендованной казахстанскими и международными протоколами. Лишь у трети пациентов (72/34%) консервативная терапия соответствовала 12-18 месяцам. Остальные же 145/64% пациентов, как правило, непрерывно получали назначенную терапию лишь до момента достижения клинического эффекта, возобновляя ее на короткий срок при ухудшении состояния. При этом в целом продолжительность прерывистого применения антигипертензивных препаратов у 78/36% пациентов превышала 5 лет. Лишь у 15/7% в процессе лечения периодически контролировался уровень св Т4, ни у кого не исследовался в динамике лечения уровень АТ к рТТГ.

Ни одним из пациентов не использовалась схема “блокируй и замещай”.

15/7% пациентов самостоятельно прекратили лечение из-за аллергической реакции на тиреостатики в виде крапивницы.

Состояние при поступлении в стационар расценивалось как крайне тяжелое у 4/2% пациентов из-за тиреотоксического криза, у 30/13% - из-за сердечно-сосудистого синдрома (сердечная недостаточность и/или нарушения ритма), у 7/3% - из-за токсического гепатита; 11/5% имели проявления хронического гипокортицизма; у 5/2,3% тяжесть состояния была обусловлена агранулоцитозом.

У 4 (1,84%) пациенток на фоне ДТЗ была выявлена беременность сроком от 9 до 29 недель.

В стационаре пациентам, в том числе трем беременным, была назначена стандартная антигипертензивная терапия с рекомендациями при выписке о необходимости подбора поддерживающих доз препаратов в амбулаторных условиях. Одной беременной в связи с выраженной декомпенсацией ДТЗ было рекомендовано прерывание беременности.

Радикальные методы лечения были рекомендованы 96/55% пациентам. 1 пациент с агранулоцитозом умер.

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ позволил сделать заключение о том, что в городе Алматы имеются серьезные нарушения в организации специализированной медицинской помощи больным диффузным токсическим зобом:

1. Отсутствует преемственность между стационарным и амбулаторным этапами лечения;
2. Отсутствует система динамического наблюдения за пациентами в процессе амбулаторного лечения;
3. Не используется определение АТ к рТТГ как с диагностической, так и прогностической целью;
4. Крайне редко используются радикальные методы лечения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнинская В.М. *Фундаментальная и клиническая тиродология*. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.

2 Ventura M. et al. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment // *Int J Endocrinol*. – 2017. – Vol. 2017:1297658. doi: 10.1155/2017/1297658.

3 Bryan J.J. Lessons of the heart // *J. Miss State Med. Assoc.* – 2005. – Vol. 46. – No. 9. – P. 276-280

4 Эндокринология. Клинические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – 2-е изд., испр.и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 368 с.

5 Dugrillon A., Gartner R. The role of iodine and thyroid ceel growth // *Thyroid*. – 1992. – Vol. 4. – P. 31-36

6 Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // *Thyroid*. – 2003. – Vol. 13. – P. 123-126

7 Saidova FKh, Shakhshvarov OM, Guseynov RG, Akhmedova LM, Aslanova ZhB. Ministerstvo Okhorony Zdorovia Ukraïny, Naukove Tovarystvo Khirurgiv Ukraïny // *Klin Khir.* – 2015. – No. 11. – P. 51-53

8 Герасимов Г.А., Мельниченко Г.А., Петунина Н.А., Федак И.П. Современные представления по лечению тиреотоксикоза радиоактивным йодом: комментарии к рекомендациям европейских экспертов // *Проблема эндокринологии*. – 1997. – №1. – С. 28-31

9 Maugendre D., Massart C. Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow: up of antithyroid drug treated Graves, disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay // *Clin Endocrinol*. – 2001. – Vol. 54. – P. 89-96

10 Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А. и др. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба // *Проблемы эндокринологии*. – 2005. – Т. 51, №4. – С. 10-18

11 Наркевич Б.Я., Костылев В.А. Радионуклидная терапия и ее физико-математическое обеспечение // *Мед. физика*. – 2004. – №2. – С. 64-71

12 «Внутренние болезни» по Тинсли Р. Харрисону. Книга шестая. – М., 2005

REFERENCES

1 Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Fundamentalnaya i klinicheskaya tireoidologiya* [Fundamental and Clinical Tyrodology (manual)]. Moscow: Medicine; 2007. P. 816

2 Ventura M, et al. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1297658. doi: 10.1155/2017/1297658.

3 Bryan JJ. Lessons of the heart. *J. Miss State Med. Assoc.* 2005;46(9):276-80

4 *Endokrinologiya. Klinicheskiye rekomendatsii. Pod red. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. 2-ye izd., ispr.i dop.*

[Endocrinology. Clinical recommendations. Ed. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. - 2 nd. ed., Corrected and added]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. P. 368

5 Dugrjllon A, Gartner R. The role of iodine and thyroid ceel growth. *Thyroid*. 1992;4:31-6

6 Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:123-6

7 Saidova FK, Shakhshvarov OM, Guseynov RG, Akhmedova LM, Aslanova ZhB. Ministerstvo Okhorony Zdorovia Ukraïny, Naukove Tovarystvo Khirurhiv Ukraïny. *Klin Khir*. 2015;11:51-3

8 Gerasimov GA, Melnichenko GA, Petunina NA, Fedak IR. Modern views on the treatment of thyrotoxicosis to radioactive iodine: comments on the recommendations of European experts. *Problema endokrinologii = The problem of endocrinology*. 1997;1:28-31 (In Russ.)

9 Maugendre D, Massart C. Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow: up of antithyroid drug treated Graves, disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay. *Clin Endocrinol*. 2001;54:89-96

10 Fadeev VV, Abramova NA, Prokofiev SA. Antibodies to TSH receptor in differential diagnostics of toxic goiter. *Problemy endokrinologii = Problems of endocrinology*. 2005;51(4):10-8 (In Russ.)

11 Narkevich BYa, Kostylev VA. Radionuclide therapy and its physical and mathematical support. *Med. Fizika = Med. Phys*. 2004;2:64-71 (In Russ.)

12 «Vnutrenniye bolezni» po Tinsli R. Kharrisonu. *Kniga shestaya* ["Internal Diseases" by Tinsley R. Harrison. The book is the sixth]. Moscow; 2005

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Р.Б. БАЗАРБЕКОВА, А.К. ДОСАНОВА, Ж.С. ШЕРИЯЗДАН, Р.Х. ҚАРАЕВ, Б.А. ЖҮСІПҚАЛИЕВА, А.А. СМАҒҰЛОВА

Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ДИФФУЗДЫ ТОКСИКАЛЫҚ ЗОБЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ТИРЕОСТАТИКАЛЫҚ ЕМІН БАҒАЛАУ

Мақаланың талдау нәтижелері Алматы қаласында диффузды уытты зобы бар науқастарға мамандандырылған медициналық көмек көрсетуді ұсынады.

Зерттеудің мақсаты. Алматы қаласында диффузды уытты зобы бар науқастарға диагноз қою мен емдеуде маман-

дандырылған медициналық көмек көрсетудің қазақ хаттама талаптарына сәйкестігін тексеру.

Материал және әдістері. Зерттеуге (оның ішінде 82 реттен артық ауруханаға жатқызылды) 2013 жылдан 2016 жылға дейінгі кезеңде Алматы қаласының №7 клиникалық ауруханасында эндокринология бойынша емделген 217 науқас қатыстырылды, 300 науқас ісі көшірмелерінің мәліметтеріне сәйкес деректер негізге алынды.

Нәтижелері және талқылауы. Амбулаториялық емдеу кезінде пациенттер үшін стационарлық және амбулаториялық-емханалық бөлімшелері мен динамикалық мониторинг жүйесі арасында сабақтастық болмаған, диагноз қою және болжам жасау мақсатында ретінде rhTSH нақты антиденелер пайдаланылмаған; емдеу кезінде радикалды әдістер сирек қолданылған.

Қорытынды. Талдау Алматыда диффузды уытты зоб бар науқастарға мамандандырылған медициналық көмекті ұйымдастыруда елеулі бұзушылықтар болды деп көрсетті.

Негізгі сөздер: диффузды токсикалық зоб, тиреотоксикоз, қалқанша без, ТТГ, Т3, Т4, ТТГ рецепторлық антиденелер.

S U M M A R Y

R.B. BAZARBKOVA, A.K. DOSANOVA, J.S. SHERIYAZDAN, R.H. KARAEV, B.A. DJUSUPKALIEVA, A.A. SMAGULOVA

Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty c., Republic of Kazakhstan

EVALUATION OF THYREOSTATIC THERAPY IN PATIENTS WITH DIFFUSE TOXIC GOITER

The article presents the results of the analysis of the provision of specialized medical care for patients with diffuse toxic goiter in the city of Almaty.

Study purpose. To study the compliance of rendering specialized medical care to patients with diffuse toxic goiter in Almaty city with the requirements of the Kazakhstan protocol for diagnosis and treatment.

Material and methods. The study was based on data obtained from the compilation of data from 300 case histories of 217 patients who were in the endocrine department of Clinical Hospital No. 7 in Almaty between 2013 and 2016 (82 of them were hospitalized repeatedly).

Results and discussion. The lack of continuity between the inpatient and outpatient units and the system of dynamic observation of patients in the process of outpatient treatment is revealed. The definition of AT for RTG is not used for both diagnostic and prognostic purposes; Radical methods of treatment are rarely used.

Conclusions. The analysis showed that in Almaty there are serious violations in the organization of specialized medical care for patients with diffuse toxic goiter.

Key words: diffuse toxic goiter, thyrotoxicosis, thyroid gland, TTG, T3, T4, AT to TSH receptors.

Для ссылки: Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Шерияздан Ж.С., Караев Р.Х., Джусупкалиева Б.А., Смагулова А.А. Оценка тиреостатической терапии у больных с диффузным токсическим зобом // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – No 6 (180). – P. 58-61

Статья поступила в редакцию 13.04.2017 г.

Статья принята в печать 19.06.2017 г.