

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Заведующая кафедрой: д.м.н., профессор Демко И.В.

Реферат

на тему:

Синдром эутиреоидной патологии

Выполнила: клинический ординатор
Фомина Д.В.

Проверила: к.м.н., доцент Осетрова Н.Б.

Красноярск 2017

Содержание

1. Введение
2. Причины
3. Патогенез
4. Варианты эутиреоидного патологического синдрома
5. Дифференциальная диагностика
6. Ведение пациентов
7. Список литературы

Введение

Термином «синдром эутиреоидной патологии» объединяют гормональные сдвиги, характерные для системных заболеваний в отсутствие собственной патологии щитовидной железы. Строго говоря, если под «синдромом» понимать конкретное заболевание или определенный симптомокомплекс, то такие сдвиги вообще нельзя считать «синдромом».

Это понятие отражает не какую-либо конкретную патологию, а однотипные реакции, развивающиеся при разнообразных воспалительных, инфекционных, травматических и неопластических процессах, а также при нарушениях питания. Такие реакции опосредуются, по-видимому, одинаковыми механизмами. Характер прогрессирующих сдвигов в динамике тиреоидных гормонов при нетиреоидном заболевании определяется не его конкретной природой, а лишь тяжестью и длительностью патологического процесса. Реакции тиреоидных гормонов на болезнь как таковую развиваются столь часто, что делались даже попытки использовать их (порознь или вместе с другими гормональными сдвигами) в качестве прогностических показателей. Легкие лихорадочные состояния, калорическая недостаточность или хирургические операции сопровождаются снижением Т3 и повышением уровня реверсивного Т3 (рТ3) в сыворотке. Содержание Т4 меняется закономерно, у некоторых лиц болезнь или лечение приводят к повышению его уровня. С нарастанием тяжести заболевания концентрация общего Т4 в сыворотке, как правило, приобретает тенденцию к снижению, хотя содержание свободного Т4 широко варьируется в зависимости от метода, используемого для его определения. Что касается ТТГ, то вместо ожидаемого повышения его уровня в ответ на снижение концентраций Т3 или Т4 обычно наблюдается тенденция к его снижению, хотя в период восстановления после гипотироксинемии уровень ТТГ может кратковременно возрасти. Содержание гормонов в крови нередко меняется под действием лечебных препаратов, которые могут прямо влиять на секрецию ТТГ, связывание тиреоидных гормонов в плазме крови, поступление йода, дейодирование или клиренс гормонов. Когда имеет место одновременное снижение концентраций Т3, Т4 и ТТГ в сыворотке, это состояние трудно отличить от вторичного, или центрального, гипотиреоза.

При тяжелых заболеваниях наблюдается угнетение активности гипофизарно-тиреоидной оси как часть общей реакции, которая проявляется также активацией гипофизарно-надпочечниковой оси и торможением оси гипофиз – гонады. Эта общая реакция нередко сопровождается нарушением

толерантности к углеводам, гиперлипидемией и усилением распада белка. Учет таких сдвигов помогает врачу отличить предвидимые патофизиологические реакции от изменений, указывающих на собственно эндокринные нарушения, которые могут служить как причиной заболевания, так и случайно сопровождать его. Нет убедительных доказательств, что в отсутствие исходных эндокринных расстройств заболевание должно сопровождаться изменением нормальных эндокринных реакций, по крайней мере, в течение короткого времени.

При обследовании тяжелобольных возникает особая трудность, которая заключается в том, что на результаты обследования влияет огромное количество неконтролируемых факторов. Поскольку изменения динамики тиреоидных гормонов при калорической недостаточности или голодании близко напоминают сдвиги, регистрируемые при тяжелых заболеваниях, в эксперименте часто используют именно модель голодания. Хотя такие эксперименты позволили получить много ценных сведений, соответствующие данные (особенно те, которые касаются патогенетических механизмов или эффектов заместительного введения гормонов) не всегда можно переносить на тяжелобольного человека. Кроме того, между реакциями крыс и человека существует глубокое различие: у крыс при голодании часто развиваются признаки центрального, или вторичного, гипотиреоза, тогда как у человека этого не наблюдается.

Изменениям в гипофизарно-тиреоидной системе и в периферическом метаболизме йодтиронинов при нетиреоидных заболеваниях различной тяжести был посвящен ряд обзоров. В настоящей главе будут кратко проанализированы следующие вопросы: причины таких изменений; влияния лекарственных средств или конкретных заболеваний на показатели тиреоидной функции; алгоритм выявления небольшого процента больных, у которых действительно имеются нарушения функции щитовидной железы; изменение эффектов тиреоидных гормонов при тяжелых заболеваниях и, наконец, вопрос о том, существует ли среди тяжелобольных особая подгруппа лиц без исходного поражения щитовидной железы, которым могло бы помочь лечение тиреоидными гормонами.

Причины

Клинические ситуации, при которых наиболее вероятно развитие эутиреоидного патологического синдрома: хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, вирусный гепатит, СПИД, психические заболевания, травма (в том числе и черепно-мозговая травма), прием лекарственных средств, введение рентгеноконтрастных соединений, облучение головы и шеи, заболевания щитовидной железы в анамнезе, трансплантация органов, тканей и костного мозга, сепсис. Также эутиреоидный патологический синдром может быть обусловлен тяжелой нетиреоидной патологией (инсульт, инфаркт и др.), голоданием, различными хирургическими операциями, стрессами и т.д.

Наиболее важные лекарственные препараты, влияющие на функцию щитовидной железы (табл.1)

Механизм действия	Препараты	"+" стимуляция "-" подавление
Модификация продукции ТТГ гипофизом	Допамин, добутамин, глюкокортикоиды, октреотид	—
Нарушение синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов при поступлении избытка йода	Контрастные средства, амиодарон, препараты местного действия	+/-
Влияние на синтез или высвобождение тиреоидных гормонов	Литий, глюкокортикоиды, аминоглютетимид	—
Подавление Т4 → Т3 5'-дейодирования	Амиодарон, глюкокортикоиды, β-адреноблокаторы ¹ , контрастные средства (иопановая к-та, иопадат)	—
Модификация иммунного ответа	Интерлейкин-1, α-интерферон, γ-интерферон, моноклональные антитела	см. текст

Изменение связывания Т4 и Т3 с белками плазмы	а. Изменение уровня ТСГ	Эстрогены, героин, метадон, клофибрат, 5-фторурацил, перфеназин, тамоксифен	+
	б. Вытеснение Т4 и Т3 из связи с белками	Фуросемид, салицилаты, фенитоин, карбамазепин, НПВС ² , гепарин ³	—
Вытеснение тканевого пула Т4		Алкилирующие агенты, оральные холецистографические препараты	+
Модификация действия тиреоидных гормонов		Амиодарон, фенитоин	? +/-
Усиление клиренса Т4 и Т3		Барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, сертралин (?), флуоксетин (?), дотиепин (?)	+
Нарушение кишечной абсорбции Т4		Алюминия гидрохлорид, железа сульфат, холестирамин, колестипол, сукральфат, препараты сои, каексалат	-

"-"-подавление

"+"-стимуляция

"+/- " – эффект зависит от функции щитовидной железы

¹ в сочетании с мембраностабилизирующим эффектом, например, пропранолол

² некоторые препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (см. Lim et al, 1988)

³ нарушение развивается при определении уровня тиреоидных гормонов in vitro после назначении гепарина in vivo

Эти эффекты могут быть комплексными, поскольку ряд препаратов, например, амиодарон, глюкокортикоиды и дифенилгидантоин могут воздействовать сразу на несколько компонентов системы (табл.2)

Препараты, оказывающие разнонаправленное влияние на гипотизарно-тиреоидную систему (табл.2)

Препарат	Механизм действия
Глюкокортикоиды	Подавление секреции ТТГ Нарушение высвобождение гормонов из щитовидной железы Подавление 5'-дейодирования Т4 и рТ3 Снижение уровня тироксин-связывающего глобулина (ТСГ)
Амиодарон	Поступление избытка йода Йод-индуцированный тиреотоксикоз (Йод-базедов) Йод-индуцированный гипотиреоз Тиреотоксикоз в результате развития специфического тиреоидита Замедление клиренса Т4 Подавление 5'-дейодирования Т4 и рТ3 Антагонизм с рецептором тиреоидных гормонов (?) Стимулирует секрецию ТТГ
Фенитоин	Подавляет связывание Т4 и Т3 с ТСГ Ускоряет клиренс и метаболизм Т4 Воздействует на рецепторы тиреоидных гормонов (?)

Патогенез

В основе развития эутиреоидного патологического синдрома лежат следующие механизмы:

- 1) изменения периферического метаболизма и транспорта тиреоидных гормонов;
- 2) нарушение секреции ТТГ;
- 3) нарушение дейодирования Т4 в печени.

Нарушение секреции ТТГ

Глюкокортикоиды, как эндогенные, секретирующиеся в ответ на стрессорные воздействия, так и экзогенные, являются мощными ингибиторами секреции ТТГ (Brabant et al, 1989). Дофаминергические препараты, даже в субпрессорных дозах, вызывают выраженное и быстро обратимое подавление секреции ТТГ. После прекращения инфузии допамина в дозе 5 $\mu\text{г/кг}$ в минуту, уровень ТТГ увеличивается от менее, чем 0,5 мЕд/л до 3 мЕд/л в течении 2 - 3 часов (Van den Berghe et al, 1994). Высокие дозы добутамина также подавляли продукцию ТТГ (Lee et al, 1999).

Цитокины напрямую влияют на секрецию ТТГ. Например, введение α -интерферона здоровым добровольцам приводило к снижению уровня ТТГ на 60 - 70% в течение 8 - 12 часов, до того, как происходило достоверное изменение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке (Corssmit et al, 1995).

Обратное явление, относительно высокий уровень ТТГ по сравнению с уровнем свободного Т4, наблюдался на фоне продолжительного лечения амиодароном (Рис. 1), вероятно в связи с тем, что этот препарат или его активный метаболит дезетиламиодарон обладают свойством антагонистов рецепторов тиреоидных гормонов (Wiersinga, 1996). При тяжелой зависимости от амфетаминов может наблюдаться повышение уровня ТТГ выше нормы. Этот вывод можно сделать на основании описанных случаев ТТГ-зависимой гипертироксинемии, и воспроизведения этого эффекта у обезьян (Morley et al, 1980). В целом, вещества, которые уменьшают или увеличивают базальный уровень ТТГ, имеют аналогичный эффект на ответ ТТГ в тесте с ТРГ (тиреолиберин, тиреотропин релизинг-гормон).

Нарушение высвобождения тиреоидных гормонов из щитовидной железы

Высокие дозы йодидов остро подавляют высвобождение тиреоидных гормонов из щитовидной железы, вероятно за счет подавления протеолиза, что более отчетливо проявляется при тиреотоксикозе, чем при введении йода здоровым людям. Глюкокортикоиды оказывают аналогичный эффект, который в начале сопровождается одновременным подавлением продукции ТТГ, однако отмечается и при исходно подавленном ТТГ, например, при болезни Грейвса. Хроническое введение лития подавляет высвобождение тиреоидных гормонов из щитовидной железы, вероятно в результате подавления протеолиза тиреоглобулина (Lazarus, 1996). Эти препараты, в ряде случаев, могут использоваться при лечении осложненного тиреотоксикоза.

Подавление 5' (внешнего кольца) дейодирования Т4

Дейодиназа внешнего кольца или 5'-дейодиназа 1-го типа, которая преимущественно находится в печени, почках, щитовидной железе и в сердце, является селенопротеином, катализирующим периферическую конверсию Т4 в Т3 и рТ3 (* - реверсивный Т3) в 3,3'Т2. Активность этого фермента заметно уменьшается при катаболических состояниях (* - синдром низкого Т3) и под действием большого числа препаратов (Таблица 1), что приводит к уменьшению сывороточного уровня Т3 и повышению уровня рТ3. Последний феномен обусловлен подавлением дейодирования рТ3 до 3,3'Т2. Воздействуя на активность дейодиназы 1-го типа, амиодарон обуславливает уменьшение сывороточного уровня Т3 и повышение рТ3 (Wiersinga, 1996), что часто сочетается с повышением уровня Т4 и связывается с уменьшением его клиренса.

Различные β -адреноблокаторы отличаются по своим эффектам на 5'-дейодирование тиреоидных гормонов. Пропранолол в высоких дозах уменьшает продукцию Т3 *in vitro* и *in vivo*. Этот эффект характерен и для d-изомера пропранолола, который лишен β -адреноблокирующей активности, что объясняется вероятным хинидиноподобным мембраностабилизирующим эффектом, а не специфической β -адренергической блокадой. Такой Т3-снижающий эффект не характерен для других β -адреноблокаторов, таких как атенолол и метапролол, а также лабеталола, который обладает как α - так и β -адреноблокирующей активностью. Симптоматический эффект β -адреноблокаторов при тиреотоксикозе наиболее вероятно независим от их влияния на уровень Т3. Назначение пропранолола в высоких дозах кроме

того может приводить к селективному повышению сывороточного уровня Т4 (Cooper et al, 1982), что скорее всего связано со снижением клиренса Т4.

Ряд йодсодержащих соединений, включая амиодарон и контрастные оральные препараты для холецистографии, подавляют активность 5'-дейодиназы как 1-го, так и 2-го типа, что приводит к уменьшению образования Т3 в гипофизе и, таким образом, к небольшому повышению уровня ТТГ в сыворотке, которое, как правило, не выходит за пределы нормальных значений. В связи со способностью быстро снижать уровень Т3, такой оральный препарат для холецистографии, как иподат в ряде случаев может использоваться как дополнительное средство при лечении тиреотоксикоза.

У больных с тиреотоксикозом, при котором время полужизни Т3 составляет менее одного дня, соединения, которые ингибируют активность дейодиназы 1-го типа, могут быстро снижать сывороточный уровень Т3. Поскольку снижение уровня Т3 может быть связано с сопутствующей патологией или с приемом ряда препаратов, диагноз тиреотоксикоза не может быть отвергнут на основании обнаружения нормального уровня Т3, если при этом определяется подавленный уровень ТТГ и высокий Т4, в сочетании с соответствующими данными клинической картины.

Высвобождение тканевого пула тиреоидных гормонов

Изотопные исследования продемонстрировали, что острое назначение холецистографического контраста в виде масляного раствора приводит к быстрому выходу Т4 из тканевых депо, вероятно преимущественно из печени, в результате чего происходит транзиторное повышение сывороточного уровня Т4 на 30% (Felicetta et al, 1980). Reinhardt et al (1999) недавно описали острое транзиторное повышение уровня тиреоидных гормонов на 60% в ответ на введение алкилирующих агентов циклофосфида и ифосфида и предположили, что это связано с высвобождением гормона из тканевых депо.

Изменение концентрации циркулирующих белков, связывающих тиреоидные гормоны

Эндогенные и экзогенно вводимые эстрогены часто влияют на результаты исследования функции щитовидной железы, повышая уровень

общего Т4 (* - свободная + связанная с белками фракция) за счет увеличения уровня тироксин-связывающего глобулина (ТСГ), при этом уровень свободного Т4 остается в пределах нормы. Это наиболее вероятно происходит не за счет простой стимуляции эстрогенами продукции ТСГ, а за счет усиления его гликозилирования, которое приводит к замедлению клиренса ТСГ и увеличению его плазменного уровня или же к увеличению его связывающей способности при нормальной аффинности (Ain & Refetoff, 1988). При беременности уровень общего Т4 увеличивается в среднем на 30%, доходя до 40% от нормальных значений во втором и третьем триместре. При трансдермальном назначении эстрогенов указанный эффект в такой степени не развивается, что связано с меньшим влиянием на печеночный синтез ТСГ (Chetkowski et al, 1986). Остается окончательно не выясненным, за счет чего происходит повышение уровня ТСГ (Таблица 1) - за счет усиления его синтеза или изменения его клиренса.

В ответ на повышение уровня связывающих белков в начале имеется тенденция к снижению уровня свободной фракции тиреоидных гормонов, что приводит к транзиторному усилению продукции ТТГ и восстановлению базального уровня свободного Т4 за счет увеличения общей фракции гормона. Однако уровень свободного Т4 оказывается ниже исходного. Уровень метаболизма Т4 остается неизменным, но при этом увеличивается его экстрацеллюлярный пул. Связывание Т3 изменяется аналогичным образом. Стандартные методы определения уровней свободного Т4 и свободного Т3 как правило позволяют избежать возможные проблемы, связанные с изменением уровня ТСГ.

В начале лечения андрогенами рака молочной железы, которое сопровождается 50%-ным снижением уровня ТСГ, у некоторых женщин, получавших по поводу сопутствующего гипотиреоза стандартные дозы Т4, было описано развитие тиреотоксикоза (Arafah, 1994). В этой связи, в начале лечения было рекомендовано 20 - 50%-ное снижение дозы Т4, однако необходимость модификации постоянной заместительной дозы препарата не обсуждалась.

Конкуренция за связывание тиреоидных гормонов с транспортными плазменными белками

В отличие от белков, связывающих кортикостероиды, витамин D и половые гормоны, которые характеризуются высокой специфичностью в

отношении отдельных семейств лигандов, ТСГ обладает широким спектром перекрестной связывающей активности с различными гидрофобными лигандами, такими как неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) и целым рядом лекарственных препаратов (Таблица 1). Субстанции, которые конкурируют с Т4 и Т3 за связывание, сами по себе прочно связываются с альбумином. В связи с различиями терапевтических концентраций и связыванием с альбумином, истинная иерархия конкурентного связывания препаратов *in vivo* в неразбавленной сыворотке значительно отличается от таковой при ее изучении на изолированном ТСГ (Lim et al, 1988).

Нарушение абсорбции тироксина

Ряд агентов (таблица 1) нарушает абсорбцию принимаемого Т4, вероятно путем связывания Т4 в просвете кишечника, в результате чего происходит снижение уровня Т4 в плазме и повышение ТТГ у пациентов, получающих заместительную терапию гипотиреоза (Sherman et al, 1994). При интактной гипофизарно-тиреоидной системе эти агенты не оказывают существенного действия. Указанного взаимодействия можно избежать путем увеличения интервала между приемом Т4 и потенциальных ингибиторов его абсорбции. Нарушения биодоступности наиболее важно избегать в той ситуации, когда целью терапии является подавление продукции ТТГ, например, после комбинированного лечения рака щитовидной железы.

Усиление метаболизации тиреоидных гормонов

При нормальном функционировании системы гипофиз-щитовидная железа, воздействие препаратов, которые увеличивают печеночный клиренс тиреоидных гормонов, как правило, имеет небольшое значение. С другой стороны, если пациент получает фиксированные дозы Т4 в качестве заместительной терапии, эффект усиления метаболизации гормона может оказаться весьма значимым. Печеночный метаболизм Т4 и Т3 вероятно может усиливаться многими агентами, стимулирующими систему цитохрома Р450, опосредованно через низкоспецифичные орфанные рецепторы (*рецепторы-сироты, для которых не обнаружены специфические стимуляторы), относящиеся к надсемейству стероидных и тиреоидных рецепторов гормонов (Blumberg et al, 1998). Помимо уже известных препаратов, которые оказывают этот эффект, таких как рифампицин, фенитоин, карбамазепин и барбитураты (Curran & DeGroot, 1991),

указанными свойствами могут обладать и многие другие, например, антибиотики, психотропные препараты и другие ксенобиотики, не используемые как лекарства. Интерес представляет сообщение о том, что сертралин, по невыясненному до настоящего времени механизму, может снижать эффективность орального приема Т4 при гипотиреозе (McCowen et al, 1997). Остается не установленным, может ли необъяснимое 2-4 кратное увеличение потребности в Т4 у пациентов, которым была предпринята тиреоидэктомия, находящихся в критическом состоянии и получающих большое количество препаратов, быть связано с усилением метаболизации Т4.

Препараты, модифицирующие иммунный ответ

Введение таких цитокинов, как α -интерферон, гамма-интерферон, интерлейкин-1, интерлейкин-2, фактор некроза опухолей и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, может сопровождаться развитием гипотиреоза или тиреотоксикоза. Указанные изменения чаще носят транзиторный характер и исчезают спустя несколько месяцев после прекращения лечения (Baudin et al, 1993).

Нарушение функции щитовидной железы может сочетаться с повышением титра аутоантител к щитовидной железе, что предполагает аутоиммунный характер имеющихся изменений, однако *in vitro* указанные агенты, кроме того, могут стимулировать рост тироцитов, стимулировать продукцию тиреоглобулина и высвобождение гормонов. Помимо указанных долгосрочных эффектов, назначение здоровым волонтерам однократных инъекций α -интерферона приводило к быстрому снижению уровня Т3 и ТТГ в сыворотке и повышению уровня реверсивного Т3, то есть к изменениям, которые наблюдаются при так называемом "синдроме эутиреоидной патологии" или "синдроме низкого Т3" (Corssmit et al. 1995).

На фоне лечения хронического гепатита С α -интерфероном описано развитие как гипотиреоза, так и тиреотоксикоз, при этом гипотиреоз встречается примерно в 6% случаев, тогда как повышенные титры антител к пероксидазе тироцитов определяются в каждом пятом случае (Koh et al, 1997). Факторами риска развития гипотиреоза являются женский пол, назначение высоких доз препарата, продолжительное лечение, наличие антител к щитовидной железе до начала лечения и сочетанное назначение интерлейкина-2. Более, чем в половине всех описанных случаев гипотиреоза,

последний спонтанно разрешался после прекращения лечения. Тиреотоксикоз встречался реже гипотиреоза.

В недавнем сообщении о результатах лечения рассеянного склероза с помощью моноклональных антител, была отмечена значительная частота развития в последующем хронических аутоиммунных тиреопатий (Coles et al, 1999). Через 6 – 30 месяцев после пятидневного курса терапии человеческими анти-CD52 моноклональными антителами, у одной трети пациентов, у которых до лечения определялся эутиреоз, были выявлены антитела к рецептору ТТГ и тиреотоксикоз, который потребовал назначения карбимазола. В большинстве указанных случаев потребовалось проведение радикального лечения, поскольку тиреотоксикоз после отмены карбимазола рецидивировал.

Транзиторный первичный гипотиреоз, вероятно аутоиммунного генеза, длительностью от 6 месяцев до 2 лет, был описан как состояние, сопутствующее реакциям гиперчувствительности на фенитоин, карбамазепин и сульфонамиды. Результаты исследований *in vitro* позволили предположить иммунное взаимодействие препаратов с пероксидазой тиреоцитов (Gupta et al, 1992).

Варианты эутиреоидного патологического синдрома

СЭП-1 (синдром низкого Т3): Т3 снижен, Т4 в пределах нормы, ТТГ в пределах нормы

Снижение уровня Т3 наблюдается у 70% пациентов стационаров при системных заболеваниях при нормальной функции щитовидной железы. Общий Т3 ниже нормы на 60%, свободный Т3 - на 40%. Уровень Т4 - нормальный. Вариант эутиреоидного патологического синдрома связан с нарушением превращения Т4 в Т3 вследствие снижения активности 5'-монодейодиназы. Данное состояние также характерно для голодания и представляет собой адаптивную реакцию организма, обусловленную снижением интенсивности основного обмена

СЭП-2: Т3 значительно снижен, гТ3 повышен, Т4 снижен, ТТГ в норме или снижен

Одновременное снижение уровня Т3 и Т4 часто встречается у пациентов отделений интенсивной терапии. При этом низкий уровень общего Т4 - неблагоприятный прогностический признак. У большинства больных уровень свободного Т4 в пределах нормы. Данный вариант эутиреоидного патологического синдрома обусловлен присутствием в крови ингибитора связывания тиреоидных гормонов и увеличением метаболического клиренса Т4.

СЭП-3: Т3 в норме или повышен, гТ3 в норме, Т4 повышен, ТТГ в норме

Повышение уровней сывороточного Т4 и реверсивного Т3 наблюдается при острой порфирии, хроническом гепатите, первичном билиарном циррозе. При этом уровень общего Т3 и свободного Т4 - в пределах нормы, уровень свободного Т3 - на нижней границе нормы или снижен в связи с различными соматическими заболеваниями. Также у пациентов, получающих гепаринотерапию, может быть выявлен неадекватно высокий уровень свободного Т4. Это является следствием образования во время хранения или инкубации образцов сыворотки неэтерифицированных жирных кислот, которые вытесняют Т4 из связи с ТСГ (тироксин-связывающий глобулин). Вызванное лекарственными препаратами нарушение абсорбции Т4 и усиление его клиренса и метаболизации увеличивают необходимую

заместительную дозу L-тирокина у пациентов с гипотиреозом. При длительном лечении фенитоином* уровень свободного Т4 и ТТГ может снижаться. Амiodарон может обусловить развитие различных нарушений функции щитовидной железы. Среди них наиболее серьезным является тиреотоксикоз.

Оценку тиреоидного гомеостаза у тяжелобольных часто затрудняет применение различных лекарственных препаратов. Содержание гормонов в крови меняется под действием средств, которые могут влиять на секрецию ТТГ, связывание с белками плазмы, дейодирование и клиренс тиреоидных гормонов. Исследования функции щитовидной железы у пациентов в критическом состоянии не являются обоснованными при отсутствии подробной информации о назначении таких препаратов, как: дофаминомиметики, глюкокортикоиды, контрастные средства, адrenoблокаторы, фуросемид, гепарин. Эти средства часто назначаются по жизненным показаниям и влияют на уровень тиреоидных гормонов. Наиболее важные эффекты воздействия лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы, затрудняющие диагностику эутиреоидного патологического синдрома: 1) при назначении препаратов, повышающих концентрацию ТСГ, уровень общего Т4 часто оказывается повышенным, тогда как содержание свободного Т4 остается в норме; 2) при терапии дофаминомиметиками и глюкокортикоидами уровень ТТГ может оказаться сниженным относительно уровня свободного Т4; 3) при использовании препаратов, конкурирующих за связывание с ТСГ с коротким периодом полуэлиминации, на уровне свободного Т4 может отразиться интервал времени между введением препарата и взятием крови для исследования.

Дифференциальная диагностика

Эутиреоидный патологический синдром следует дифференцировать от гипо - и тиреотоксикоза легкой степени. Для дифференциальной диагностики используют определение в сыворотке крови Т4 и Т3 и гормонального связывания. С практической точки зрения основное значение имеет проведение дифференциального диагноза между эутиреоидным патологическим синдромом с низким Т4 и истинным гипотиреозом.

Основным отличием эутиреоидного патологического синдрома от гипотиреоза является то, что при последнем сначала повышается уровень ТТГ. Кроме того, при гипотиреозе снижается содержание реверсивного Т3, определение которого в клинической практике проблематично и, как правило, излишне. При эутиреоидном патологическом синдроме с низким Т4 скорость образования общего Т3 падает из-за уменьшения уровня Т4, но концентрация реверсивного Т3 повышается вследствие уменьшения скорости его распада. В пользу отсутствия у пациента гипотиреоза свидетельствуют и исходно нормальный уровень ТТГ и нормализация уровня гормонов по мере улучшения состояния больного. Также необходимо отметить, что концентрация ТТГ в сыворотке крови при эутиреоидном патологическом синдроме никогда не превышает 20 мЕд/л, а величина отклонений от нормы уровня Т4 при нетиреоидных заболеваниях всегда меньше, чем при истинном гипотиреозе.

Первичные нарушения синтеза тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) изменяют поглощение Т3, что ведет к их инверсии в Т4 и Т3 сыворотки крови, в результате уровень свободных фракций гормона остается нормальным. Напротив, гипер - и гипотиреоз изменяют концентрацию свободных фракций гормона в тех же направлениях, что и общий тироксин сыворотки крови. Когда содержание свободной фракции гормона низкое (например, у тяжелобольных), эутиреоидный статус подтверждают определением тиреотропного гормона. При эутиреоидном патологическом синдроме содержание Т3 в сыворотке снижено больше, чем содержание Т4, поглощение Т3 смолрой достаточно высокое, уровень ТТГ в норме или несколько повышен.

Ведение пациентов

Взгляды на ведение больных эутиреоидным патологическим синдромом противоречивы. В большинстве исследований и в экспериментах на животных указывается, что применение Т4 (левотироксин) и Т3 (трийодтиронин) с лечебной целью не оказывает положительного эффекта и может даже повысить уровень смертности. Возникшие расстройства уменьшаются при правильном лечении первичного заболевания.

Общепринятой точкой зрения на сегодняшний день является отсутствие необходимости проведения заместительной терапии тиреоидными гормонами при синдроме эутиреоидной патологии, но, учитывая возможность положительных эффектов такого лечения, необходимо проведение целого ряда контролируемых исследований, доказывающих эффективность и безопасность данного метода.

В настоящее время не накоплено необходимого количества доказательств в пользу необходимости назначения заместительной терапии при эутиреоидном патологическом синдроме. О возможной пользе такой терапии высказывались специалисты в области трансплантологии и кардиохирургии, но большая часть эндокринологов считает ее нецелесообразной. Учитывая то, что эутиреоидный патологический синдром характерен для лиц с застойной сердечной недостаточностью М.А. Hamilton и соавт. (1998 г.) исследовали безопасность и гемодинамические эффекты внутривенного введения трийодтиронина больным с резко выраженной застойной сердечной недостаточностью. Они отметили, что трийодтиронин больные обычно переносили хорошо. Не установлено его резкое влияние на частоту сердечных сокращений и интенсивность обменных процессов. Возрастал минутный объем сердца при уменьшении системного сосудистого сопротивления, что сопровождалось периферическим вазодилаторным эффектом. Сходные данные получили Р. Monruzzi и соавт. (1996 г.), использовавшие средние дозы левотироксина для лечения застойной сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии.

Опыт показывает, что прогноз выздоровления при тяжелом нетиреоидном заболевании определяется степенью снижения содержания Т3 и Т4.

Список литературы

1. Эндокринология : нац. рук. / ред. И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 1112 с.
2. Эндокринология : учебник / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Литтерра, 2015.- 416 с.
3. Внутренние болезни: учебник : в 2 т. / ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - Т. 2. - 896 с. : ил
4. Клиническая эндокринология. Краткий курс: учеб.-метод. пособие для студентов 4-6 курсов лечеб. фак-та мед. вузов, врачей-интернов, ординаторов, врачей-терапевтов, эндокринологов, семейных врачей / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко. - СПб. : СпецЛит, 2015. - 192 с.