

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.8-009.831-02:616.441-002]-036.88

М. И. Балаболкин, Н. А. Петунина, З. И. Левитская, Э. Р. Хасанова

ДЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД ПРИ ГИПОТИРЕОИДНОЙ КОМЕ

Кафедра эндокринологии и диабетологии ФППО Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, городская клиническая больница № 67, Москва

В последние годы участились случаи поздней диагностики гипотиреоза, практически на стадии гипотиреодной комы, которая более чем в 60% случаев заканчивается летальным исходом. Это связано с недостаточной осведомленностью практических врачей о клинических вариантах течения гипотиреоза.

Самой частой причиной развития приобретенного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), клиническая картина которого развивается очень медленно и постепенно. Особенно это касается атрофической формы АИТ. Известно, что клинические симптомы гипотиреоза часто напоминают проявления других соматических заболеваний (терапевтических, гинекологических, хирургических, психиатрических и неврологических нарушений). Г. А. Мельниченко и соавт. в "Новом медицинском журнале" [3] называют эти заболевания "масками" гипотиреоза. Иногда больные с гипотиреозом годами наблюдаются по поводу различных заболеваний: ИБС, атеросклероза, анемии неясного генеза, полиартрита, шизофрении, болезни Альцгеймера, бесплодия и др. Особенно трудна диагностика гипотиреоза у лиц пожилого возраста, что зависит от неспецифических проявлений гипотиреоза и других сопутствующих заболеваний. Известно, что возрастной фактор является одним из самых значимых факторов риска развития АИТ. Так, среди женщин старше 60 лет распространенность этого заболевания достигает 6—11%. Скрининг "здоровой" популяции в возрасте старше 60 лет, произведенный во Фрементемском исследовании, выявил у 8% обследованных лиц уровень ТТГ выше 7 МЕ/л (субклинический гипотиреоз); по данным других исследований, этот показатель составляет от 1,8 до 14,4%. Такие клинические симптомы гипотиреоза, как депрессия, сухость кожи, ухудшение слуха, могут быть расценены как симптомы старения. В то же время гипотиреоз может проявлять себя монотипно, особенно у пожилых больных. Такими симптомами могут быть перикардиты, гипотиреодные церебральные дисфункции, психозы. Вот причины, лежащие в основе высокого процента недиагностированных форм гипотиреоза.

Примером вышеизложенного могут служить 2 клинических случая, описание которых мы приводим ниже.

Больная К., 46 лет, поступила в психосоматическое отделение (ПСО) городской клинической больницы (ГКБ) № 67 из психиатрической больницы № 15, где находилась на лечении с диагнозом: шизофрения — шубообразная форма, астенодепрессивный приступ; гипохромная анемия; гипотиреоз, декомпенсация?

Из анамнеза известно, что больная в течение 10 лет наблюдается у психиатра, неоднократно проводилось стационарное лечение. Клиническая симптоматика характеризовалась аффектно-бредовыми и параноидальными расстройствами, идеями отношения. Ухудшение состояния с июня 1999 г., когда больная перестала выходить из дома, есть, ухаживать за собой. Госпитализирована в психиатрическую больницу № 15, в дальнейшем из-за выраженной анемии переведена в 1-ю Градскую больницу, где причина анемии так и не была установлена. Через 3 нед больная вновь возвращена в психиатрическую больницу № 15, при этом она предъявляла жалобы на слабость и вялость, отмечались бледность кожных покровов, умеренная брадикардия (56 в минуту), АД 90/60 мм рт. ст. Симптомов поражения ЦНС не выявлено. На ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 53 в минуту. Замедление атриовентрикулярной проводимости, изменения миокарда диффузного характера. Флюорография: органы грудной клетки без видимой патологии. Психический статус: в сознании, ориентирована правильно, но тусклая, монотонная, апатичная, периодически — состояние аффективной неустойчивости с раздражительностью, злобой, немотивированной агрессией.

Несмотря на проводимую терапию галоперидолом и циклодолом, психосоматическое состояние больной ухудшилось: появились вялость, заторможенность, смазанность речи, нарушилась ориентация во времени и пространстве. АД снизилось до 70/40 мм рт. ст. Назначено лечение преднизолоном, кокарбоксиласой, мезатоном. В это же время возникает подозрение на декомпенсированный гипотиреоз, и больной назначают терапию L-тироксина в дозе 100 мкг/сут. С диагнозом: шизофрения, шубообразная форма, астенодепрессивный синдром; гипотоническая болезнь; хронический гастрит с пониженной функцией, кардиосклероз, гипотиреоз? больная 21.09 переведена в ПСО ГКБ № 67, где имеются эндокринологические отделения, для обследования функции щитовидной железы (ЩЖ).

При осмотре в ПСО состояние больной крайне тяжелое, кожные покровы бледные, сухие, холодные; лицо одутловатое, передняя стенка живота отечная, акроцианоз, температура тела 34°C. В легких ослабленное везикулярное дыхание, ЧСС 60 в минуту, АД 40/0 мм рт. ст., тоны сердца глухие. Живот мягкий, имеется асцит. Психически: практически не реагирует на вопросы, элементарные команды не выполняет. На основании клинических данных поставлен диагноз: гипотиреоз, прекома. Больная переведена в реанимационное отделение. Диагноз гипотиреоза, тяжелой формы в фазе прекомы подтвержден данными гормонального исследования: ТТГ 39,7 МЕ/мл (норма 0,47—5,0 МЕ/мл), свТ₄ 0,00 (норма 9,14—23,81 нмоль/л), свТ₃ 1,23 нмоль/л (норма 2,58—5,44 нмоль/л). По данным УЗИ ЩЖ не визуализируется. В биохимическом анализе крови отмечается гиперхолестеринемия (8,6 ммоль/л), в общем анализе крови — анемия: Hb 90 г/л, снижение гематокрита (Ht 26%). Все это косвенно подтверждает диагноз гипотиреоза.

В реанимационном отделении больной проводится терапия преднизолоном (по 30 мг внутривенно каждые 3—4 ч) и L-тироксина через зонд 100 мкг каждые 6 ч. Постепенно нарастает ухудшение сознания, с 22.09 — глубокий сон, брадикардия до 35—40 ударов в минуту. 24.09 в 20 ч 35 мин наступила смерть. На аутопсии обнаружены отек мягких тканей, двусторонний гидроторакс, выпот в перикард и брюшную полость, дистрофия внутренних паренхиматозных органов, надпочечников и ЦЖ; отек головного мозга, диффузный лейкофибротоз тела матки. Патологоанатомический диагноз: тиреоидит, гипотиреоз, гипотиреодная кома.

Таким образом, в данном случае преобладающими в клинической картине гипотиреоза были симптомы нарушения психики. Был поставлен диагноз шизофрении с шубообразным течением. Оценивая ситуацию ретроспективно, трудно отвергнуть на 100% диагноз шизофрении, однако скорее всего эти симптомы можно отнести на счет гипотиреодной энцефалопатии.

В изученной нами литературе, изданной за последние 5 лет, мы встретили единственное описание гипотиреодной комы [2], диагноз которой также был поставлен посмертно и подобно нашему случаю состояние больной первоначально расценивали как психическое заболевание (болезнь Альцгеймера, шизофрения). В то же время необходимо упомянуть, что частота выявления аутоиммунных заболеваний ЩЖ в семьях, в которых имеются больные с болезнью Альцгеймера, в 2 раза больше, чем в среднем у населения [5].

Приводим описание второго клинического случая.

Больная И., 59 лет, переведена в эндокринологическое отделение ГКБ № 67 04.10.99 из ГКБ № 1, где она находилась в течение 5 дней, с диагнозом: хронический АИТ, гипотиреоз тяжелой формы, сахарный диабет типа 2 в стадии компенсации; ревматизм, неактивная фаза; недостаточность митрального клапана; ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения IIb стадии; энцефалопатия смешанного генеза. В анамнезе имеются указания на острое на-

рушение мозгового кровообращения в 1993 г. Необходимо отметить, что в последние 3 года больная к врачам не обращалась и терапию, назначенную ранее по поводу сахарного диабета, артериальной гипертензии и гипотиреоза, не проводила.

При поступлении жалоб не предъявляет, контакт практически невозможен из-за резкого снижения памяти. Состояние больной тяжелое, в сознании, однако резко заторможена, речь медленная "смазанная". Больная повышенного питания, кожные покровы бледные, сухие, холодные, температура тела 35°C. Лицо одутловато, отмечается пастозность передней брюшной стенки и голеней. В легких ослабленное дыхание, тоны сердца глухие, ЧСС 60 в минуту, пульс ритмичный. АД 120/70 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный, стул — запоры. ШЖ II степени, эластичной консистенции.

Электрокардиографическое исследование выявило гипертрофию и перегрузку обоих желудочков и предсердий, резкую перегрузку правого желудочка, блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса, выраженные диффузные изменения миокарда. Рентгенография органов грудной клетки свидетельствует о значительном увеличении размеров сердца, особенно левого желудочка. Легочные поля с обогащенным рисунком за счет сосудистого и интерстициального компонента, корни легких малоструктурны, что указывает на застойные явления в легких. Эхокардиографическое исследование показало наличие выраженного гидроперикарда. Общий анализ крови и мочи без особенностей, в биохимическом исследовании крови отмечены гиперхолестеринемия (7,8 ммоль/л), гипертриглицеридемия (3,08 ммоль/л), гликемия от 3,7 до 5,9 ммоль/л (без сахаропонижающей терапии). При исследовании гормонов ШЖ выявлено повышение уровня ТТГ до 50,0 МЕ/мл (норма 0,47—5,0 МЕ/мл) и снижение уровня свТ₄ до 0,75 нмоль/л (норма 9,14—23,81 нмоль/л), что свидетельствует о тяжелом декомпенсированном гипотиреозе. Нормализация уровня гликемии без сахаропонижающей терапии у больной сахарным диабетом также обусловлена декомпенсированным гипотиреозом. Известно, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к снижению активности глюконеогенеза и гликогенолиза, а также к замедлению всасывания глюкозы в тонкой кишке.

Больной проводили терапию L-тироксинем 100 мкг утром с постепенным увеличением дозы до 200 мкг под контролем пульса, АД и электрокардиографических показателей; также назначили фуросемид внутривенно по 80 мг, затем 40 мг 2 раза в неделю; ампиокс внутримышечно.

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика; больная стала активнее, контактнее, стала правильно отвечать на вопросы, значительно уменьшились отеки. ЧСС 66 в минуту, АД 140—160/90 мм рт. ст. В связи с повышением АД доза L-тироксина уменьшена до 125 мкг/сут. Однако 15.10.99 больная стала менее активной, а 17.10.99 состояние ее ухудшилось: перестала вставать с постели, в сознании, на вопросы отвечает с трудом. Повысилась температура тела до 37,3°C. Появилась одышка до 22—24 в минуту, в легких ослабленное дыхание. ЧСС 78 в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. В связи с подозрением на пневмонию больной назначено повторное рентгенологическое исследование легких, при котором обнаружена двусторонняя застойная пневмония.

18.10 больная с диагнозом декомпенсированного гипотиреоза, двусторонней пневмонии, легочно-сердечной недостаточности переведена в отделение реанимации, где при нарастании сердечной недостаточности, отека легких и головного мозга она скончалась в 8 ч 19.10.99.

Патологоанатомический диагноз: двусторонняя субтотальная диллококковая пневмония. Отек легких, отек головного мозга, венозное полнокровие внутренних органов. Хронический АИТ с субатрофией ШЖ. Гипотиреоз. Левосторонний гидроторакс, паренхиматозная дистрофия печени, дистрофия миокарда.

В данном случае декомпенсация гипотиреоза связана с прекращением заместительной терапии тиреоидными гормонами самой больной. Можно предположить, что с нарастанием клинических симптомов гипотиреоза и развитием гипотиреоидной энцефалопатии больная не смогла адекватно оценивать ситуацию, чтобы принимать тиреоидные препараты. Поступила в стационар в связи с резким ухудшением состояния вследствие декомпенсации гипотиреоза и сердечной недостаточности, где на фоне застойных явлений в легких развилась пневмония, которая привела к летальному исходу. Пневмония при гипотиреозе протекает, как правило, без лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза и часто провоцирует развитие гипотиреоидной комы [1]. Выраженная альвеолярная гиповентиляция, застойные явления, подавление иммунитета способствуют воспалительному

процессу в легких. В данном случае, как и в предыдущих, симптомы гипотиреоза и гиперлипидемии трактовались как ИБС, сердечно-сосудистая недостаточность.

Анализируя данные истории болезни, необходимо подчеркнуть, что недиагностированный или плохо леченный гипотиреоз, особенно на фоне переохлаждения, инфекции, хирургического вмешательства, введения наркотиков, анестетиков, фенобарбитала, алкоголя, может привести к развитию гипотиреоидной комы, смертность при которой, по данным литературы, составляет около 80% [4, 6].

Гипотермия, гиповентиляция, гиперкапния оказывают токсическое действие на ЦНС, где резко угнетаются окислительные и ферментативные процессы, что и приводит к коме.

Таким образом, задача врача состоит в том, чтобы вовремя поставить диагноз гипотиреоза.

В связи с трудностью клинической диагностики нарушений функции ЩЖ, особенно у лиц пожилого возраста, повышается роль лабораторных исследований. Тестом I уровня в диагностике нарушений функции ЩЖ является показатель ТТГ при определении его чувствительным методом.

Наиболее дешевым является определение уровня общего Т₄, однако необходимо учитывать, что его уровень может быть повышен у женщин, получающих заместительную терапию эстрогенами, беременных пациенток. Препараты типа даназола и кордарона могут изменять результаты теста, как и высокие дозы β-адреноблокаторов, за счет нарушения конверсии Т₄ в Т₃. В описании первого клинического случая обращает на себя внимание несоответствие между уровнем ТТГ и Т₄. Вероятнее всего, это обусловлено влиянием галоперидола, принимаемого пациенткой, который влияет на секрецию дофамина. Острые заболевания либо обострение хронических также могут быть причиной снижения содержания Т₃ и Т₄ и изменения секреции ТТГ как у больных, так и у здоровых. Более информативным тестом, лишенным воздействия большинства других факторов, является определение показателя свободного Т₄. В случае, если причиной развития первичного гипотиреоза является АИТ, необходимо исключить наличие надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза (синдром Шмидта). В этом случае необходимо сначала компенсировать надпочечниковую недостаточность назначением глюкокортикоидов, а затем назначать тиреоидные гормоны. В противном случае есть риск спровоцировать развитие аддисонического криза. С учетом результатов Фремингемского исследования существуют рекомендации о включении скрининга по уровню ТТГ либо свТ₄ в программу обязательного обследования пожилых людей. В группу обследуемых также можно рекомендовать лиц с гиперхолестеринемией, так как, по данным разных авторов, до 10% случаев этого нарушения обусловлено наличием гипотиреоза. На наш взгляд, в пожизненном диспансерном наблюдении с контролем уровня ТТГ нуждаются и больные с различными формами зоба, прооперированные либо получавшие терапию ¹³¹I. Послеоперационные и пострадиационные гипотиреозы являются второй по частоте после АИТ причиной гипофункции ЩЖ. Хотя гипотиреоз в подавляющем большинстве случаев развивается в первые годы после операции, описаны также случаи его развития через 10 лет и более после радикального лечения тиреотоксикоза.

Залогом успешной профилактики развития гипотиреоидной комы является не только своевременная диагностика, но и адекватная терапия. Наибольшие трудности в проведении заместительной терапии имеются у лиц старшей возрастной группы с отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям. Особенностью лечения этих больных является использование низких доз L-тироксина (12,5 мкг/сут) с постепенным повышением дозы через 2 нед в 2 раза под контролем общего самочувствия, ЭКГ, уровня ТТГ до его нормализации (норма 0,47—5,0 МЕ/мл). При плохой переносимости L-тироксина можно назначать β-адреноблокаторы, уменьшающие потребность миокарда в кислороде. У лиц пожилого возраста в случае плохой переносимости тиреоидных гормонов допустимо поддержание уровня ТТГ не выше 10,0 МЕ/мл. Что касается лечения самой гипотиреоидной комы, то, к сожалению, даже реанимационные службы города не имеют растворов L-тироксина для парентерального введения, что затрудняет проведение ургентной терапии.

В заключение хочется сказать, что, как и при других хронических заболеваниях, в наблюдении больных с гипотиреозом особую важность приобретают вопросы обучения. Клинические случаи, один из которых приведен в данной статье, указывают на то, что часто больные не ориентированы в необходимости проведения пожизненной заместительной терапии, не критичны к своему состоянию, увлекаются нетрадиционными метода-

ми лечения. Повысить уровень знаний о заболевании, научить больных ориентироваться в своем состоянии по субъективным и объективным критериям, знать основы проведения заместительной терапии — задачи, которые должны быть решены при обучении больных гипотиреозом.

В целом осуществление рекомендованных мероприятий может служить надежной профилактикой развития гипотиреозной комы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 321—325.

2. Банин В. Б., Котов С. В., Киселев А. М. // Вестн. практ. неврол. — 1998. — № 4. — С. 105—111.
3. Мельниченко Г. А., Серебрянский О. Ю. // Новый мед. журн. — 1996. — № 3—4. — С. 3—8.
4. Пфанненстилл П. Болезни щитовидной железы. Диагноз и терапия. — Берлин. 1991.
5. Ewins D. L., Rossor M. N. et al. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 35. — P. 93—96.
6. Geul K. W., Van Sluisveld I. L. L., Grobbee D. E. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39. — P. 275—280.

Поступила 31.10.2000

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 615.256.51.038

Т. И. Иваненко, Г. Н. Плужникова, В. П. Федотов

ГОРМОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ 11 α -ОКСИПРОИЗВОДНЫХ ЭСТРОГЕНОВ

Лаборатория биологических исследований гормональных соединений (зав. — проф. В. П. Федотов) ЭНЦ РАМН (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов), Москва

Определяли антиэстрогенную активность у группы новых 11 α -окисленных эстрогенов. Было показано, что 11 α -формокси- и ацетоксипроизводные эстрогена и этинилэстрадиола, а также 11 α -нитрокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола проявляли выраженные антиэстрогенные свойства, например антиактивность последнего составляла от 40 до 55% в зависимости от дозы. 11 α -оксипроизводные этих эстрогенов и 11 α -формиаты эстрадиола не проявляли антиэстрогенности. Введение цитотоксической группировки в 3-е положение 11 α -формокси- и ацетоксипроизводных эстрогена и этинилэстрадиола усиливало их антиэстрогенную активность. Исследование этих соединений на моделях перевиваемых и индуцированных опухолей у мышей и крыс показало более выраженные противоопухолевые эффекты по сравнению с тамоксифеном. 11 α -формокси- и 11 α -ацетоксипроизводные эстрогена, эстрадиола и этинилэстрадиола без цитотоксической группировки оказались неактивными эстрогенами.

Antiestrogen activity in new 11 α -hydroxyderivative estrogens was evaluated. Estrone and ethynylestradiol 11 α -formoxy- and acetoderivatives and 11 α -nitroxy-17 β -acetate ethynylestradiol showed pronounced antiestrogen activity; for example, the antiactivity of the latter agent was 40–55%, depending on its dose. These estrogens 11 α -hydroxyderivatives and estradiol 11 α -formiate showed no antiestrogen activity. Insertion of the cytotoxic group into the 3rd position of estrone and ethynylestradiol 11 α -formoxy- and acetoderivatives potentiated their antiestrogen activity. Study of these compounds on transplanted and induced tumors in mice and rats showed their higher antitumor effects in comparison with tamoxifene. Estrone, estradiol, and ethynylestradiol 11 α -formoxy- and 11 α -acetoderivatives without cytotoxic group were inactive estrogens.

Окисленные по кольцу С-эстрогены являются предметом интенсивного изучения. Так, введение β -метоксигруппы в 11-е положение молекулы резко усиливает их эстрогенное действие. Примером может служить 11 β -метокси-17-этинилэстрадиол (моксэстрол), превосходящий по эффекту все известные эстрогены и являющийся в отличие от природных эстрогенов орально активным [6]. Изменение конфигурации 11-метоксигруппы привело к появлению у 11 α -изомера свойств антиэстрогена [10]. Исследованные нами ранее 11 β -оксизамещенные эстрогены, в том числе и 9 α -окси-11 β -нитроксипроизводные [1–3], как и моксэстрол, проявляли эстрогенную активность при введении *per os* и не обладали антиэстрогенностью. Представляло интерес выяснить, как повлияет изменение конфигурации заместителей по 11-му положению молекулы эстрогенов на гормональную активность. Мы определяли наличие или отсутствие антиэстрогенных свойств у некоторых новых представителей 11 α -окси-, формокси-, ацетокси- и нитроксипроизводных эстрогена, эстрадиола и этинилэстрадиола. Целью исследования было также выяснить, как влияет на антиактивность введение в молекулу этих стероидов цитотоксической группировки (Сут)-остатка бис (β -хлорэтил)-аминофенилуксусной кислоты. Это особенно важно, так как известно, что стероидные гормоноцитостатики занимают одно из первых мест среди противоопухолевых агентов при лечении гормонозависимых опухолей [4–5, 11].

Материалы и методы

Для тестирования были использованы следующие препараты: 11 α -оксиэстрон (I), 11 α -формоксиэстрон (II), 11 α -ацетоксиэстрон (III), 3-Сут-11 α -ацетоксиэстрон (IV), 11 α -формоксиэстрадиол (V), 11 α -формокси-17 β -пропионат эстрадиола (VI), 3-Сут-11 α -формокси-17 β -пропионат эстрадиола (VII), 11 α -окси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (VIII), 11 α -формоксиэтинилэстрадиол (IX), 11 α -формокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (X), 3-Сут-11 α -формокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (XI), 11 α -ацетокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (XII), 3-Сут-11 α -ацетокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (XIII) и 11 α -нитрокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (XIV). Все эти препараты были предоставлены ведущим научным сотрудником лаборатории гормональных биорегуляторов ЭНЦ РАМН В. М. Ржевниковым.

Антиэстрогенную активность соединений I–XIV определяли, используя метод R. Edgren и D. Calhoun в модификации R. Dorfman и соавт. [7]. Неполовозрелым самкам мышей в течение 3 дней вводили подкожно спиртово-масляные растворы агониста эстрогенов (эстрогена или эстрадиола). В опытах использовали либо один эстроген, либо одновременно с различными дозами тестируемого препарата антагониста, который вводили *per os* или подкожно в другой участок тела. Животные контрольной группы получали растворитель. В опытах использовали 800 мышей, в каждой группе не менее 8–10 животных. На 4-й день мышью декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли массу матки с точностью до 0,1 мг. Полученные результаты обрабатывали статистически по методу Стьюдента. Антиэстро-