

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов».

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (Диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/ многоузловым зобом.**

Москва 2014г.

## Определение, принципы диагностики.

- **Тиреотоксикоз** — это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани.
- **Диагностика:** Диагноз тиреотоксикоза основывается на характерной клинической картине, лабораторных показателях (высокий уровень свТ4 и свТ3 и низкое содержание ТТГ в крови). Специфическим маркером ДТЗ являются антитела к рТТГ.
- *Клиническая диагностика* тиреотоксикоза подразумевает выявление симптомов нарушения функции ЩЖ, пальпаторную оценку размеров и структуры ЩЖ, выявление заболеваний, сопутствующих тиреоидной патологии (ЭОП, акропатия, претиббиальная микседема), выявление осложнений тиреотоксикоза.

## Клиническая картина

- Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиение, дрожь в теле, потерю веса.
- Нередко больные отмечают увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции.
- Очень часто больные предъявляют жалобы на мышечную слабость. При длительном нелеченном тиреотоксикозе может развиваться снижение костной массы - остеопения. Снижение костной плотности, особенно у пожилых, является фактором риска развития переломов.
- Серьезную опасность для лиц пожилого возраста представляют сердечные эффекты тиреотоксикоза. Фибрилляции предсердий – грозное осложнение тиреотоксикоза.
- Примерно у 40 — 50% пациентов с ДТЗ развивается ЭОП.

## Классификация размеров зоба (ВОЗ, 1994)

- **Зоба нет.** Пальпаторно размеры каждой доли не превышают размеров дистальной фаланги большого пальца исследуемого.
  - I. Размеры зоба больше дистальной фаланги большого пальца исследуемого, зоб пальпируется, но не виден.
  - II. Зоб пальпируется и виден на глаз.



# Исследование функциональной активности ЩЖ проводится

- на основании определения содержания тиреоидных гормонов в крови: свТ4 и свТ3, базального уровня ТТГ.
- Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе должна быть низкой ( $< 0.1$  мЕ/л), содержание в сыворотке свТ4 и свТ3 повышено.

## Исследование иммунологических маркеров.

- Антитела к рТТГ выявляются у 99-100% больных аутоиммунным тиреотоксикозом .
- В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться, исчезать или менять свою функциональную активность, приобретая блокирующие свойства .
- антитела к ТГ и ТПО выявляются у 40-60% больных аутоиммунным токсическим зобом .
- При воспалительных и деструктивных процессах в ЩЖ не аутоиммунной природы антитела могут присутствовать, но в невысоких значениях .
- Рутинное определение уровня антител к ТПО и ТГ для диагностики ДТЗ не рекомендуется . Определение антител к ТПО и ТГ проводится только для дифференциального диагноза аутоиммунного и неаутоиммунного тиреотоксикоза

## Методы визуализации:

**УЗИ**, цветное доплеровское картирование, сцинтиграфия ЩЖ, рентгенологическое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография .

- С помощью **УЗИ** определяется объем и эхоструктура ЩЖ. (в норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин 25 мл. Эхогенность железы средняя, структура равномерная).
- Эхогенность железы при аутоиммунном тиреотоксикозе равномерно снижена, эхоструктура обычно однородная, кровоснабжение усилено . При наличии узлового/многоузлового зоба выявляются образования в ЩЖ. **УЗИ** проводится всем пациентам с тиреотоксикозом.
- **Проведение КТ и МРТ**, рентгенологического исследования с контрастированием барием пищевода помогают диагностировать загрудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода.
- **Пункционная биопсия и цитологическое исследование** проводятся при наличии узлов в ЩЖ. Пункционная биопсия показана при всех пальпируемых узловых образованиях; риск наличия рака одинаков при солитарном узловом образовании и многоузловом зобе

**Сцинтиграфия ЩЖ** . По накоплению и распределению изотопа можно судить о функциональной активности ЩЖ, о характере ее поражения (диффузном или узловом), об объеме ткани после резекции или струмэктомии, о наличии эктопированной ткани.

- чаще всего используется для диагностики различных форм токсического зоба.
- Наиболее часто для сканирования ЩЖ используется изотоп технеция -  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ , реже  $^{131}\text{I}$  .
- $^{99m}\text{Tc}$  имеет короткий период полураспада (6 часов), что значительно уменьшает дозу облучения.
- При ДТЗ отмечается равномерное распределение изотопа.
- При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии.
- В ряде случаев автономия может носить диффузный характер, за счет диссеминации автономно функционирующих участков по всей ЩЖ.
- Сцинтиграфия ЩЖ показана при узловом или многоузловом зобе, если уровень ТТГ ниже нормы или с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загрудинного зоба.
- В йододефицитных регионах сцинтиграфия ЩЖ при узловом и многоузловом зобе показана даже если уровень ТТГ находится в области нижней границе нормы.

# Дифференциальная диагностика

## тиреотоксикозом, обусловленным деструкцией тиреоидной ткани:

- - тиреотоксической фазой АИТ,
- -подострым тиреоидитом,
- -послеродовым тиреоидитом,
- -лучевым тиреоидитом,
- -амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом;

## тиреотоксикозом, вызванным избыточной продукцией ТТГ

- вследствие ТТГ- продуцирующей аденомы гипофиза
- гипофизарной резистентности к тиреоидным гормонам



# Лечение тиреотоксикоза

## Цель лечения:

- устранение клинических симптомов тиреотоксикоза,
- стойкая нормализация тиреоидных гормонов и ТТГ,
- иммунологическая ремиссия заболевания при аутоиммунном тиреотоксикозе.

**Немедикаментозное лечение.** До достижения эутиреоза следует ограничить физическую нагрузку и поступление йодсодержащих препаратов, отказаться от курения.

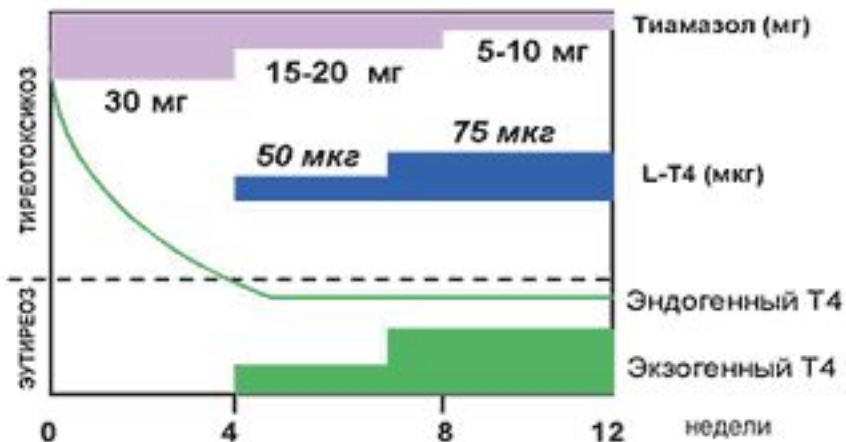
**Медикаментозное лечение.** Зависит от причины, вызвавшей развитие тиреотоксикоза. Лечение тиреотоксикоза, обусловленного гиперпродукцией тиреоидных гормонов, начинается с приема тиреостатиков.

## Методы лечения тиреотоксикоза:

- консервативное (прием антитиреоидных препаратов)
- оперативное (тиреоидэктомия)
- лечение радиоактивным йодом.

## Схема "блокируй и замещай".

- Тиамазол в начале назначаются в относительно больших дозах: 30 — 40 мг (на 2 приема) (12-18мес) или ПТУ — 300 – 400 мг (на 3 — 4 приема).
- После нормализации уровня свТ4 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и, примерно через 2-3 недели, переходят на прием поддерживающей дозы (10 мг в день).
- Параллельно, начиная от момента нормализации уровня свТ4 или несколько позже пациенту назначается левотироксин в дозе 25 — 50 мкг в день.
- На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, пациентам с явным тиреотоксикозом целесообразно назначение бета-адреноблокаторов
- анаприлин — 120 мг/сут на 3 — 4 приема
- или длительнодействующие препараты, конкор 5 мг/сут., атенолол — 100 мг/сут однократно)
- преднизолона –10-15 мг в сутки перорально или гидрокортизона 50-75 мг в сутки внутримышечно. (При выраженной симптоматике надпочечниковой недостаточности).



# Терапия радиоактивным йодом диффузного токсического зоба

## проводится в случае

- рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12-18 месяцев),
- невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции),
- отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным.

**РЙТ включает следующие технологии:** предварительное обследование, радионуклидную диагностику с внутривенным введением РФП, подготовку РФП, РЙТ с пероральным введением РФП, технологию дозиметрического сопровождения (дозиметрическое планирование РЙТ, контроль реальных доз облучения пациентов при РЙТ, радиационный контроль больных, радиационный контроль персонала и помещений отделения РЙТ).

**Последующее наблюдение** в течение первых 1-2 месяцев после терапии  $^{131}\text{I}$  должно включать в себя определение уровня свТ4 и свТ3.

- Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4-6 недель.
- Если тиреотоксикоз при ДТЗ сохраняется через 6 месяцев после терапии  $^{131}\text{I}$  рекомендуется повторное лечение  $^{131}\text{I}$

# Оперативное лечение диффузного токсического зоба

## показано при

- загрудинном расположении зоба,
- диффузных и узловых формах зоба с компрессионным синдромом,
- отказе пациента от РЙТ.

## Тотальная тиреоидэктомия являются методом выбора хирургического лечения ДТЗ.

- Перед проведением тиреоидэктомии необходимо достижение эутиреоидного состояния (нормальный уровень свТ3, свТ4) на фоне терапии тиреостатиками.
- При исключительных обстоятельствах, когда достижение эутиреоидного состояния невозможно (аллергия на анти тиреоидные препараты, агранулоцитоз) и существует необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии, необходимо назначение плазмафереза или плазммерунга (назначение пациенту йодида калия непосредственно в предоперационном периоде в сочетании с  $\beta$ -блокаторами)

# Лечение субклинического тиреотоксикоза

рекомендуется при стойком снижении уровня ТТГ- менее 0,1 мЕд/л

- у всех пациентов 65 лет и старше
- у женщин в постменопаузе, которые не принимают ни эстрогены или бисфосфонаты
- у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, заболеваниями сердца, остеопорозом.

Если уровень ТТГ стойко снижен ниже границы референсного диапазона, но  $\geq 0,1$  мЕ/л, лечение субклинического тиреотоксикоза должно быть рассмотрено у пациентов  $\geq 65$  лет и у пациентов с заболеваниями сердца или симптомами тиреотоксикоза.

Если необходимо лечение субклинического тиреотоксикоза, оно должно быть основано на этиологии нарушения функции ЩЖ и придерживаться тех же принципов, которые приняты для лечения манифестного тиреотоксикоза при этих заболеваниях.

## Лечение тиреотоксикоза во время беременности

- При выявлении подавленного уровня ТТГ в первом триместре (менее 0,1 мЕд/л) у всех пациенток необходимо определить уровень св Т4 и св Т3.
- Методом выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности являются антитиреоидные препараты. Целью приема антитиреоидных веществ является смягчение симптомов тиреотоксикоза у матери без развития гипотиреоза у плода.
- **сохранить умеренно повышенный уровень свТ4, не добиваясь нормализации ТТГ.**
- Доза тирозола не должна превышать 15 мг в сутки. Доза пропицила – 200 мг сутки. Контроль свТ4 осуществляется через 2-4 недели. После достижения целевого уровня свТ4 доза тиреостатика уменьшается до поддерживающей (тирозол до 5-7,5 мг, пропицила до 50-75 мг). Уровень свТ4 необходимо контролировать ежемесячно или по ситуации.
- Препаратом выбора в первом триместре является ПТУ, во втором и третьем – тиамазол.
- При показании- оперативное лечение проводится во втором триместре. (заместительная терапия левотироксином из расчета 2,3 мкг/кг массы тела.)

## Подходы к лечению диффузного токсического зоба у пациентов с эндокринной офальмопатией

- **Тиреостатическую** терапию у пациентов с ДТЗ и ЭОП предпочтительнее проводить по схеме «блокируй и замещай»
- **Оперативное лечение** ДТЗ с синхронными проявлениями ЭОП рекомендуется выполнять в объеме тиреоидэктомии.
- **Всем пациентам с ДТЗ и ЭОП необходима обязательная максимально ранняя (с 1 дня после операции) медикаментозная коррекция послеоперационного гипотиреоза с последующим регулярным определением уровня ТТГ .**
- **Контроль тиреостатуса не менее одного раза в год после установления заместительной дозы левотироксина.**
- **В активную фазу до проведения хирургического лечения или РИТ необходимо лечение глюкокортикоидами.**
- **При низкой активности процесса глюкокортикоиды назначаются, в основном, после радикального лечения.**
- **Пациентам с тяжелой степенью ЭОП и угрозой потери зрения проведение РИТ противопоказано.**

## Лечение медикаментозно-индуцированного тиреотоксикоза

- Для лечения манифестного йод-индуцированного тиреотоксикоза используются  $\beta$ -адреноблокаторы в виде монотерапии или в комбинации с тиамазолом.
- I типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоз: тиамазол
- 2 типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоз (деструктивный тиреоидит):-: глюкокортикостероиды.

## Лечение тиреотоксикоза редкой этиологии

- Пациентам с тиреотропиномами показано оперативное лечение.
- Пациентам со struma ovarii показано оперативное лечение.
- Лечение тиреотоксикоза, вызванного хориокарциномой, включает терапию тиамазолом и лечение первичной опухоли.