

ПО МАТЕРИАЛАМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТИРЕОТОКСИКОЗА АМЕРИКАНСКОЙ ТИРЕОИДНОЙ АССОЦИАЦИИ И АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

В.В. Фадеев, Е.А. Корселадзе

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

В.В. Фадеев — доктор мед. наук, зам. директора по научной работе ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России, профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;
Е.А. Корселадзе — врач-эндокринолог ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России.

Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists

Fadeyev V.V., E.A. Karseladze

Federal Endocrinological Research Center, Moscow

В конце весны 2011 г. вышли новые рекомендации Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза. Они озаглавлены “Гипертиреоз и другие причины тиреотоксикоза”.

Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S., Garber J.R., Greenlee M.C., Klein I., Laurberg P., McDougall I.R., Montori V.M., Rivkees S.A., Ross D.S., Sosa J.A., Stan M.N. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011 21.

Рекомендации представляют собой достаточно большой документ, изданный на 54 журнальных страницах. Важно отметить, что в его создании участвовали не только американские, но и европейские эксперты, т. е. представленные рекомендации не узкоспецифичны для США, где, как известно, есть свои особенности организации медицинской помощи. В документе сформулировано собственно 100 пунктов рекомендаций, каждому из которых представлен уровень силы рекомендации и уровень доказательности. Большая же часть объема документа представлена обсуждением и аргументацией,

на основании которой были сформулированы 100 рекомендаций.

В этой статье хотелось бы привести перевод этих рекомендаций и дать к ним некоторые комментарии. Комментарии В.В. Фадеева выделены другим шрифтом. Сам перевод рекомендаций выполнен не дословно, а адаптирован терминологически для его лучшего понимания российскими эндокринологами.

А. Обследование пациентов с тиреотоксикозом

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1

При тиреотоксикозе скинтиграфию щитовидной железы (ЩЖ) необходимо проводить в ситуациях, когда клинические проявления заболевания не позволяют уверенно диагностировать болезнь Грейвса (БГ), особенно если имеются узловые образования ЩЖ.

Комментарий. Под признаками, позволяющими уверенно диагностировать БГ, в первую очередь подразумевается эндокринная орбитопатия (ЭОП), в меньшей степени ряд других данных. Во многих ситуациях, в том числе и при наличии признаков аутоиммунной патологии ЩЖ, может понадобиться дифференциальная диагностика с заболева-

ниями, протекающими с деструктивным тиреотоксикозом (послеродовый, молчащий тиреоидиты и пр.).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2

При субклиническом и малосимптомном тиреотоксикозе β -адреноблокаторы необходимо назначать пожилым пациентам, а также большинству пациентов с частотой сердечных сокращений в покое, превышающей 90 ударов в минуту, или имеющим сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3

При клинически выраженном и тяжелом тиреотоксикозе β -адреноблокаторы показаны всем пациентам.

В. Лечение болезни Грейвса

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4

Пациенты с развернутой картиной гипертиреоза при БГ должны получить один из следующих методов лечения: терапия ^{131}I , антитиреоидные препараты либо тиреоидэктомия.

Комментарий. К сожалению, других методов, подтвердивших свою реальную эффективность, до сегодняшнего дня не разработано, и мы вот уже на протяжении от 70 до 100 лет используем перечисленные здесь.

С. Терапия радиоактивным йодом при БГ

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5

Пациенты с БГ, находящиеся в группе риска по развитию осложнений из-за усугубления гипертиреоза (т. е. те, у кого симптоматика весьма выражена или у которых уровень свободного T_4 превышает нормальный в 2–3 раза), должны получать лечение β -адреноблокаторами перед терапией радиоактивным йодом.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6

Лечение тиамазолом перед проведением терапии радиоактивным йодом при БГ следует считать оправданным у пациентов, находящихся в группе риска по развитию осложнений из-за усугубления гипертиреоза (т. е. тех, у кого симптоматика весьма выражена или у которых уровень свободного T_4 превышает нормальный в 2–3 раза).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7

Медикаментозное лечение любого сопутствующего заболевания должно быть оптимизировано перед введением радиоактивного йода.

Комментарий. Эти три рекомендации особых сомнений не вызывают, хотя и имеют разный уровень доказательности. Исходный посыл состоит в том, что в ряде ситуаций терапия ^{131}I может быть назначена и без какой-либо подготовки, при этом в первую очередь речь идет о пациентах с побочными эффектами тионамидов (лейкопеническая реакция, выраженная аллергия и др.).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8

При БГ надлежащая активность ^{131}I должна быть назначена однократно (обычно 10–15 мКи) с целью достижения у пациента гипотиреоза.

Комментарий. Очень емкая рекомендация: в ней обозначены три основных положения: целесообразность однократного назначения ^{131}I (а не дробного), примерная активность (10–15 мКи) и цель терапии — разрушение всей ЩЖ с целью достижения гипотиреоза.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9

У пациенток детородного возраста за 48 ч до процедуры терапии радиоактивным йодом необходимо провести тест на беременность. Лечащий врач должен подтвердить отрицательный результат теста (по тест-полоске) перед назначением радиоактивного йода.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10

Врач, назначающий радиоактивный йод, должен обеспечить пациента письменными рекомендациями (памяткой) по поводу правил радиационной безопасности после проведения лечения. Если меры предосторожности не могут быть соблюдены, необходимо выбрать другой (альтернативный) метод лечения.

Комментарий. В реальной жизни, особенно если пользоваться реальными нормами радиационной безопасности, обоснованными с позиции тех активностей ^{131}I , которые назначаются при БГ, такого рода проблемы возникают очень редко.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 11

Последующее наблюдение в течение первых 1–2 мес после терапии ^{131}I должно включать в себя определение уровня свободного T_4 и общего T_3 . Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4–6 нед.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 12

Если тиреотоксикоз при БГ сохраняется через 6 мес после терапии ^{131}I или имеется лишь минимальный ответ через 3 мес после терапии, рекомендуется повторное лечение ^{131}I .

Комментарий. Важные с практической точки зрения сроки. Хотелось бы добавить, что если гипотиреоз развивается

в ранние сроки после терапии ^{131}I , т. е. уже примерно через 4–6 нед, он зачастую носит транзиторный характер и после него в ряде случаев может даже вновь возобновиться тиреотоксикоз.

D. Если в качестве первичного лечения БГ выбрана тиреостатическая терапия

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13

Тиамазол является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения БГ, за исключением лечения БГ в I триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу (ПТУ).

Комментарий. В США на протяжении последнего года продолжают «гонения» на ПТУ, который, в отличие от Европы и России, был там более популярным тиреостатиком, чем тиамазол. Связано это с тем, что при анализе баз данных побочных эффектов было показано, что ПТУ обладает большей гепатотоксичностью, чем тиамазол. На мой взгляд, токсичность ПТУ значительно преувеличена.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 14

Пациент должен быть предупрежден о побочных эффектах тиреостатических препаратов и необходимости без промедления обратиться к лечащему врачу при появлении зудящей сыпи, желтухи (пожелтения кожных покровов), ахолического кала или потемнения мочи, артралгии, болей в животе, тошноты, усталости, лихорадки или фарингита. До начала медикаментозной терапии и при каждом последующем визите пациента необходимо информировать о том, что он должен незамедлительно прекратить прием препаратов и позвонить своему врачу при появлении симптомов, которые могут быть связаны с наличием агранулоцитоза или повреждением печени.

Комментарий. Справедливая рекомендация, но стучать краски избыточно я бы тоже не стал. Все-таки тиреостатики — достаточно безопасные препараты и значимые побочные эффекты (если не брать кожный зуд и сыпь) встречаются достаточно редко.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 15

Перед началом тиреостатической медикаментозной терапии при БГ мы рекомендуем определение у пациентов исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов лейко-

цитов, а также печеночного профиля, включая билирубин и трансаминазы.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 16

У всех пациентов, получающих тиреостатики, при фебрильных состояниях и фарингите необходимо определять уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов не рекомендуется.

Комментарий. Последнее положение базируется на исследованиях, показавших, что периодическое определение уровня лейкоцитов неэффективно в плане выявления агранулоцитоза. Легкие лейкопенические реакции у пациентов, получающих тиреостатики, возникают не редко, но они почти всегда транзиторны.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 17

Функция печени и гепатоцеллюлярная сохранность должны быть оценены у пациентов, принимающих пропилтиоурацил, при наличии зудящей сыпи, желтухи, обесцвеченного стула или потемнения мочи, артралгии, боли в животе или метеоризма, потери аппетита и тошноты.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 18

При возникновении незначительных кожных реакций возможно параллельное назначение антигистаминных препаратов без прекращения антитиреоидной терапии. При наличии стойких умеренных и легких побочных эффектов антитиреоидной терапии необходимо отменить тиреостатик и направить пациента на терапию радиоактивным йодом или хирургическое вмешательство или перевести его на другое антитиреоидное средство, если терапия радиоактивным йодом или операция пока не показана. При развитии тяжелых аллергических реакций назначение другого препарата не рекомендуется.

Комментарий. Последнее положение базируется на том, что не менее чем в половине случаев при переводе пациента с тиамазола на ПТУ (или наоборот) аллергические реакции сохраняются.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 19

Если тиамазол выбран в качестве начального лечения БГ, то лекарственная терапия должна продолжаться около 12–18 мес, после чего она постепенно отменяется, если у пациента нормальный уровень ТТГ.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 20

Перед отменой тиреостатической терапии желательно определение уровня антител к рецептору

ТТГ (АТ-рТТГ), так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем АТ-рТТГ.

Комментарий. Положение рекомендательное, так как независимо от уровня АТ-рТТГ пациенту после отмены тиреостатиков необходимо определять функцию ЩЖ в динамике.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 21

Если у пациента с БГ после отмены тиамазола вновь развивается гипертиреоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении лечения радиоактивным йодом или тиреоидэктомии. В ряде случаев может быть рассмотрена более длительная терапия небольшими дозами тиамазола.

Комментарий. Последнее положение, против которого по многим причинам хочется возразить, проистекает из нескольких недавних работ (в частности, *Azizi* из Ирана и *Laurberg* из Дании), в которых анализ отдаленных результатов длительной (более 2 лет) тиреостатической терапии показал как минимум приемлемость такого подхода в отдельных случаях, но, что важно подчеркнуть, не с позиции достижения пациентом ремиссии спустя много лет лечения, а с позиции относительной безопасности такой терапии, аспектов доступности лечения и некоторых других моментов.

Е. Если в качестве лечения БГ выбрана тиреоидэктомия

РЕКОМЕНДАЦИЯ 22

Перед проведением тиреоидэктомии у пациента необходимо достигнуть эутиреоидного состояния на фоне терапии тиамазолом. Йодид калия можно назначать непосредственно в предоперационном периоде.

Комментарий. Назначение раствора Люголя перед проведением тиреоидэктомии традиционно используется во многих странах, но не является обязательным, поскольку данные о меньшем числе осложнений на фоне такой подготовки по сравнению с операциями без применения йода отсутствуют.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 23

При исключительных обстоятельствах, когда невозможно достигнуть эутиреоидного состояния перед проведением тиреоидэктомии (аллергия на антигипертиреоидные препараты) и существует необходимость в ее срочном проведении, следует назначать пациенту β -блокаторы и йодид калия непосредственно

в предоперационном периоде. Хирург и анестезиолог должны иметь опыт лечения таких пациентов.

Комментарий. Такого рода ситуации, особенно в нашей стране, вполне реальны. При непереносимости (аллергии) тиреостатиков и при отсутствии возможности назначения терапии ^{131}I подготовка к тиреоидэктомии может осуществляться с помощью пламмерунга. В этой ситуации важны две вещи: во-первых, соблюсти сроки проведения операции — провести ее сразу, как только пациент достигнет состояния, близкого к эутиреоидному (по уровню T_4 и T_3), а во-вторых, произвести именно тиреоидэктомию. Если не соблюсти эти условия, в обоих случаях можно ожидать “прорыва блокады” с возможным усугублением тиреотоксикоза: в первом случае из-за несоблюдения сроков, а во втором — при проведении частичной резекции ЩЖ — из-за “прорыва блокады” в тиреоидном остатке. Альтернативным методом подготовки к операции в обсуждаемых случаях может быть плазмаферез, проведение которого не вполне оправдано с экономических позиций.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 24

Предельно-субтотальная или тотальная тиреоидэктомия является методом выбора хирургического лечения БГ.

Комментарий. Предельно-субтотальная и тотальная тиреоидэктомия несколько отличаются технически, но не отличаются с функциональной точки зрения — в обоих случаях исходом операции является гипотиреоз.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 25

Если операция выбрана в качестве лечения БГ, пациент должен быть направлен к специализированному хирургу, владеющему техникой тиреоидэктомии.

Комментарий. В оригинале такой хирург обозначен как “high-volume surgeon”.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 26

После тиреоидэктомии по поводу БГ рекомендуется определение уровня кальция и интактного паратгормона и, при необходимости, назначение дополнительно препаратов кальция и витамина Д.

Комментарий. Вероятность развития транзиторной гипокальциемии после тиреоидэктомии составляет около 20%. В подавляющем большинстве случаев она остается бессимптомной и незамеченной, если среди прооперированных пациентов не проводится скрининговое определение уровня ионизированного кальция. Вероятность развития стойкого гипопаратиреоза в учреждениях, специализирующихся на хирургическом лечении патологии ЩЖ, после тиреоидэктомии (как первой операции на ЩЖ) составляет менее 0,5%.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 27

После тиреоидэктомии по поводу БГ прием антитиреоидных препаратов и β -адреноблокаторов необходимо прекратить.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 28

После тиреоидэктомии по поводу БГ необходимо начать прием левотироксина ($L-T_4$) в суточной дозе, соответствующей массе тела пациента (1,7 мкг/кг), и определить уровень ТТГ через 6–8 нед после операции.

Комментарий. Совершенно логично, что пациенту, подготовленному тиреостатиками и находившемуся ко времени операции в эутиреоидном состоянии, после тиреоидэктомии назначается полная доза $L-T_4$. Если будет назначена меньшая доза, это неизбежно приведет к развитию гипотиреоза. Это правило не работает при выполнении частичной резекции ЩЖ, после которой ситуация на неопределенный срок остается непредсказуемой. Но такой объем операции этими клиническими рекомендациями не предлагается.

Ф. Какова тактика в случае сочетания болезни Грейвса с узловым зобом

РЕКОМЕНДАЦИЯ 29

Если у пациента с БГ выявлено узловое образование в ЩЖ, тактика диагностики и лечения не отличается от таковой, изложенной в последних клинических рекомендациях по узловому зобу.

Г. Какова тактика при тиреотоксическом кризе?

РЕКОМЕНДАЦИЯ 30

Используется комбинированный подход, включающий блокаду β -адренорецепторов, терапию антитиреоидными препаратами, неорганическим йодом, глюкокортикостероидами, охлаждение с помощью ацетаминофена и охлаждающих покрывал, регидратацию, искусственную вентиляцию легких и наблюдение в отделении интенсивной терапии.

Н. Какова тактика при многоузловом токсическом зобе (МТЗ) и токсической аденоме (ТА)?

РЕКОМЕНДАЦИЯ 31

Пациентам с МТЗ или ТА показана терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия; длительное

лечение тиамазолом целесообразно лишь в редких случаях.

И. Если для лечения МТЗ и ТА выбрана терапия ^{131}I

РЕКОМЕНДАЦИЯ 32

Пациенты с МТЗ или ТА, которые находятся в группе повышенного риска развития осложнений за счет усугубления тиреотоксикоза, включая пожилых и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или тяжелым тиреотоксикозом, должны получать β -блокаторы перед терапией ^{131}I и до того момента, пока не будет достигнут эутиреоз.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 33

Предварительное лечение тиамазолом перед проведением терапии ^{131}I при МТЗ и ТА должно обсуждаться для пациентов, имеющих повышенный риск развития осложнений в связи с усилением тиреотоксикоза, включая пожилых пациентов и тех, у кого имеются заболевания сердечно-сосудистой системы или тяжелый тиреотоксикоз.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 34

Пациенты с нефункционирующими узлами по данным скинтиграфии или узлами с подозрительной ультразвуковой характеристикой должны быть обследованы согласно недавно изданным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению узлового зоба.

Комментарий. Исходят из того, что в соответствии с последними рекомендациями по узловому зобу в пункции “горячих” по данным скинтиграфии узлов необходимости нет.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 35

При лечении МТЗ радиоактивным йодом он должен быть назначен однократно, в такой активности, которая обеспечит ликвидацию тиреотоксикоза.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 36

При лечении ТА радиоактивным йодом он должен быть назначен однократно, в такой активности, которая обеспечит ликвидацию тиреотоксикоза.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 37

Наблюдение пациентов после терапии радиоактивным йодом по поводу МТЗ или ТА в течение 1–2 мес подразумевает определение свободного T_4 , общего T_3 и ТТГ. Его необходимо повторять с интервалом 1–2 мес до тех пор, пока не будут получены стабиль-

ные результаты, в дальнейшем — как минимум 1 раз в год по клиническим показаниям.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 38

Если тиреотоксикоз сохраняется в течение 6 мес после терапии ^{131}I по поводу МТЗ или ТА, рекомендовано повторное назначение ^{131}I .

К. Если для лечения МТЗ и ТА выбрано хирургическое лечение

РЕКОМЕНДАЦИЯ 39

Если в качестве метода лечения МТЗ или ТА выбрана операция, у пациентов с манифестным тиреотоксикозом необходимо достижение эутиреоза на фоне терапии тиамазолом (при отсутствии на него аллергии), возможно в комбинации с β -адреноблокаторами; назначение йода перед операцией в данном случае не показано.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 40

Операцией выбора при МТЗ является предельно-субтотальная или тотальная тиреоидэктомия.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 41

Операция по поводу МТЗ должна быть проведена высококвалифицированным хирургом, который имеет опыт проведения тиреоидэктомии.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 42

Операцией выбора при ТА является резекция пораженной доли ЩЖ (лобэктомия) или истмусэктомия, если аденома располагается в перешейке.

Комментарий. Термин “токсическая аденома” очень часто трактуется достаточно широко, с распространением на те ситуации, когда с морфологической позиции об аденоме речь не идет. В противоположность МТЗ, где речь идет о поражении большей части ЩЖ (а по данным пункционной биопсии ситуация неотличима от коллоидного пролиферирующего зоба), о ТА говорят, когда речь идет о солитарном “горячем” узле в неизменной ЩЖ. Истинные ТА встречаются относительно редко у лиц относительно более молодого возраста, чем при МТЗ. Морфологически речь идет об истинной аденоме, хотя, как указывалось, выяснять морфологию солитарного “горячего” узла не обязательно, т.е. пункцию “горячих” узлов последними рекомендациями предлагается не делать.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 43

Операцию по поводу ТА должен проводить специализированный хирург, имеющий опыт проведения тиреоидэктомий.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 44

После тиреоидэктомии по поводу МТЗ мы рекомендуем определение уровня кальция сыворотки или интактного паратгормона и, основываясь на полученных результатах, дополнительное назначение препаратов кальция и витамина Д.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 45

Прием тиамазола должен быть прекращен после операции по поводу МТЗ или ТА. β -адреноблокаторы должны быть постепенно отменены после операции.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 46

После операции по поводу МТЗ заместительная терапия L- T_4 должна быть начата в дозе, соответствующей массе тела пациента (1,7 мкг/кг) и его возрасту, пожилые пациенты нуждаются в немного меньшей дозе. ТТГ следует определять каждые 1–2 мес до тех пор, пока он не стабилизируется, а затем ежегодно.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 47

У пациентов, оперированных по поводу ТА, уровень ТТГ и св. T_4 необходимо определять через 4–6 нед после операции и при устойчивом повышении уровня ТТГ должна быть начата терапия L- T_4 .

РЕКОМЕНДАЦИЯ 48

После неадекватной по объему операции по поводу МТЗ или ТА методом выбора лечения тиреотоксикоза является терапия радиоактивным йодом.

Л. Может ли для лечения МТЗ и ТА использоваться тиреостатическая терапия

РЕКОМЕНДАЦИЯ 49

Мы рекомендуем избегать длительной терапии тиамазолом при МТЗ и ТА, за исключением отдельных пожилых пациентов и пациентов с ограниченной предполагаемой продолжительностью жизни, при условии возможности регулярного наблюдения.

М. Каковы принципы лечения БГ у детей и подростков

РЕКОМЕНДАЦИЯ 50

Методами лечения БГ у детей являются терапия тиамазолом, ^{131}I или тиреоидэктомия. Терапии ^{131}I необходимо избегать у очень маленьких детей (младше 5 лет). Терапия ^{131}I допустима у пациентов в возрасте от 5 до 10 лет, если расчетная доза активности ^{131}I составляет менее 10 мКи. Терапия ^{131}I у пациентов стар-

ше 10 лет допустима, даже если активность более 150 мкКи/г ткани ЩЖ. Тиреоидэктомия должна быть выбрана в случае, когда необходима быстрая ликвидация заболевания, ребенок слишком мал для терапии ^{131}I , при условии, что операция технически может быть проведена специализированным хирургом, имеющим опыт проведения тиреоидэктомии у детей.

Н. Если в качестве лечения БГ у детей выбрана тиреостатическая терапия

РЕКОМЕНДАЦИЯ 51

В качестве тиреостатического препарата практически у всех детей необходимо использовать тиамазол.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 52

Дети и их опекуны должны быть проинформированы о возможных побочных эффектах тиреостатиков и о необходимости немедленного прекращения приема препарата и оповещении своего лечащего врача при появлении зудящей сыпи, желтухи, ахолического стула или темной мочи, артралгий, болей в животе, тошноты, усталости, лихорадки или фарингита.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 53

Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение у детей исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов белых кровяных телец, а также печеночно-го профиля, включая билирубин, трансаминазы и щелочную фосфатазу.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 54

У детей с выраженными симптомами тиреотоксикоза, особенно при ЧСС более 100 ударов в минуту, рекомендуется назначение β -адреноблокаторов.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 55

При развитии лихорадки, артралгий, язв на языке, фарингита или выраженного недомогания прием тиреостатиков у детей должен быть немедленно прекращен и определена расширенная лейкограмма.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 56

Если у детей, принимающих ПТУ, появляются анорексия, кожный зуд, сыпь, желтуха, светлоокрашенный стул или потемнение мочи, боли в суставах, боли в правом верхнем квадранте живота или его вздутие, тошнота или выраженное общее недомогание, прием препарата необходимо прекратить и провести функциональные печеночные тесты с оценкой гепатоцеллюлярной сохранности.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 57

При появлении у детей незначительных кожных реакций на терапию тиамазолом необходимо назначение антигистаминной терапии или прекращение приема препарата с последующей терапией радиоактивным йодом или операцией; в случае тяжелой аллергической реакции на тиреостатики назначение другого антитиреоидного препарата не рекомендуется.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 58

Если тиамазол выбран в качестве терапии первой линии при БГ у детей, длительность его приема составляет 1–2 года, после чего его прием прекращается или доза препарата значительно снижается, чтобы оценить, наступила ли ремиссия заболевания.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 59

У детей с БГ, у которых спустя 1–2 года после терапии тиамазолом не достигнута ремиссия заболевания, необходимо рассмотреть вопрос о лечении радиоактивным йодом или проведении тиреоидэктомии.

О. Если в качестве лечения БГ у детей выбрана терапия ^{131}I

РЕКОМЕНДАЦИЯ 60

У детей с выраженным тиреотоксикозом, когда уровень общего $T_4 > 20$ мкг/дл (260 нмоль/л) или уровень свободного $T_4 > 5$ нг/дл (60 пмоль/л), перед проведением терапии ^{131}I необходимо назначение тиамазола и β -адреноблокаторов с целью нормализации этих показателей.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 61

Если в качестве метода лечения БГ у детей выбрана терапия ^{131}I , последний необходимо назначить однократно в дозе, достаточной для достижения стойкого гипотиреоза.

Р. Если у детей с БГ планируется проведение хирургического лечения

РЕКОМЕНДАЦИЯ 62

У детей с БГ, которым планируется проведение тиреоидэктомии, необходимо достичь эутиреоидного состояния с помощью тиамазола. Йодид калия можно назначать непосредственно в предоперационном периоде.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 63

Операцией выбора в лечении БГ у детей является тотальная или предельно-субтотальная тиреоидэктомия.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 64

Тиреоидэктомия у детей должен выполнять специализированный хирург, имеющий опыт проведения тиреоидэктомии у детей.

Комментарий. Блок, посвященный лечению БГ у детей, на мой взгляд, идеологически очень важен. При простом сравнении рекомендаций для взрослых и детей становится очевидным, что они практически не отличаются. Исключение составляет оговорка о том, что терапии радиоактивным йодом стоит избегать у детей младше 5 лет, хотя она представляется малопрактичной, поскольку в таком возрасте БГ — казуистика, а в целом большую часть детей с БГ, по сути дела, составляют не дети, а подростки. В качестве равноправного метода лечения БГ у детей на сегодняшний день предстает терапия радиоактивным йодом. На мой взгляд, это наиболее перспективный метод лечения БГ, особенно у детей, поскольку хирургов, имеющих опыт тиреоидэктомии у детей (обязательное условие выбора оперативного лечения), очень мало и операция, как это было многократно продемонстрировано, несет куда больший риск, чем терапия радиоактивным йодом.

Не менее важно то, что рекомендации предлагают для детей **такую же продолжительность курса тиреостатической терапии**, как и у взрослых. На мой взгляд, бытующее на протяжении многих десятилетий представление о том, что у детей длительная (по 5 лет и более) тиреостатическая терапия имеет какое-то научное основание, не соответствует истине. На практике столь длительная терапия у ребенка (фактически подростка) обусловлена тем, что технически направление ребенка на радикальное лечение очень сложно и встречает сопротивление родителей, при этом терапия ^{131}I мало доступна и в ее отношении еще сильны радиофобические предрассудки. Оперировать же ребенка “жалко”, да и некому.. В результате все заканчивается тем, что ребенок (подросток) получает тиреостатики до тех пор, пока не становится взрослым и переходит от детского эндокринолога к взрослому, которому уже “не жалко”... при этом радикальное лечение БГ у взрослых поставлено на поток. Ситуацию “спасает” редкость БГ у детей, хотя эта редкость существенно тормозит научное изучение данной проблемы.

Q. Какова должна быть тактика при субклиническом тиреотоксикозе

РЕКОМЕНДАЦИЯ 65

Если ТТГ стойко держится на уровне ниже 0,1 мЕд/л, лечение субклинического тиреотоксикоза (СТ) долж-

но быть настоятельно рекомендовано у всех пациентов 65 лет и старше, у женщин в постменопаузе, которые не принимают эстрогены или бифосфонаты, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, заболеваниями сердца, остеопорозом и при наличии симптомов тиреотоксикоза.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 66

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

РЕКОМЕНДАЦИЯ 67

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

R. Как лечить тиреотоксикоз во время беременности

РЕКОМЕНДАЦИЯ 68

Диагноз гипертиреоза во время беременности необходимо ставить на основании уровня сывороточного ТТГ и/или уровня общего T_3 и T_4 , которые превышают референсные значения в 1,5 раза, либо на основе значений триместрспецифических референсных значений свободных T_3 и T_4 .

РЕКОМЕНДАЦИЯ 69

При транзиторном ХГЧ-индуцированном снижении уровня ТТГ на ранних сроках беременности терапия тиреостатиками назначаться не должна.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 70

Терапия тиреостатиками во время беременности должна проводиться при гипертиреозе, вызванном БГ. В I триместре рекомендуется назначение пропилтиоурацила, во II и III — тиамазола.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 71

У пациенток, получающих тиамазол, при подозрении на беременность необходимо в максимально ранние сроки проводить тест на беременность и при ее наступлении переводить их на прием ПТУ, а в начале II триместра вновь возвращаться к приему тиамазола. Если пациентка исходно получала ПТУ, ее аналогичным образом в начале II триместра рекомендуется перевести на прием тиамазола.

Комментарий. Две рекомендации с достаточно низким уровнем доказательности (как и большинство касающихся лечения эндокринных заболеваний во время беременности), на мой взгляд, происходящие из новомодных “гонимый” на ПТУ в США.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 72

При БГ во время беременности необходимо применять как можно меньшие дозы тиреостатиков для поддержания уровня тиреоидных гормонов немного выше референсного диапазона, при подавленном ТТГ. Уровни свободного T_4 должны находиться немного выше верхней границы референсных значений. Функцию ЩЖ следует оценивать ежемесячно и изменять дозу тиреостатика по необходимости.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 73

При возникновении необходимости в проведении во время беременности тиреоидэктомии операцию оптимально проводить во II триместре.

Комментарий. Реальная необходимость в этом возникает крайне редко.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 74

Уровень АТ-рТТГ необходимо определить в ситуации, когда причина тиреотоксикоза не ясна.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 75

У пациенток, которым в прошлом проводилось лечение радиоактивным йодом или была выполнена тиреоидэктомия по поводу БГ до беременности, уровень АТ-рТТГ целесообразно оценивать исходно, а при его повышении еще и на 22–26-й неделе беременности.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 76

Пациенткам, у которых БГ была диагностирована во время беременности, уровень АТ-рТТГ необходимо определять при постановке диагноза, а при его повышении еще и на 22–26-й неделе беременности.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 77

Уровень АТ-рТТГ, измеренный на 22–26-й неделе беременности, должен быть использован для принятия решения относительно неонатального мониторинга.

Комментарий. После аблативного лечения (тиреоидэктомия, терапия ^{131}I) АТ-рТТГ могут циркулировать у женщин достаточно долго и потенциально вызывать транзиторный неонатальный тиреотоксикоз у плода и новорожденного. Истинная ремиссия на фоне тиреостатической терапии сопровождается исчезновением АТ-рТТГ, и в этой ситуации в контроле их уровня во время беременности нет необходимости.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 78

При выявлении у женщины тиреотоксикоза в послеродовом периоде необходимо проведение дифференциальной диагностики между БГ и послеродовым тиреоидитом.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 79

Женщинам с выраженными симптомами тиреотоксической фазы послеродового тиреоидита могут быть рекомендованы β -адреноблокаторы.

S. Каковы подходы к лечению БГ у пациентов с эндокринной орбитопатией (ЭОП)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 80

У пациентов с ЭОП или при наличии факторов риска ее развития необходимо максимально быстро добиться эутиреоидного состояния и стойко его поддерживать.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 81

У некурящих пациентов с БГ, у которых нет клинических признаков ЭОП, терапия ^{131}I (без сопутствующего назначения глюкокортикоидов), тиамазол или тиреоидэктомия являются конкурирующими и одинаково приемлемыми методами лечения.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 82

Клиницисты должны рекомендовать пациентам с БГ отказаться от курения и при необходимости направить их на структурированную программу по прекращению курения. Пациенты, подвергающиеся пассивному курению, должны быть проинформированы о его негативном влиянии.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 83

У пациентов с БГ при легкой активной ЭОП и отсутствии факторов риска ее утяжеления терапия ^{131}I , тиамазол и тиреоидэктомия являются одинаково допустимыми методами лечения.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 84

У пациентов с БГ и легкой активной ЭОП без факторов риска ее утяжеления при планировании терапии радиоактивным йодом необходимо рассмотреть вопрос о параллельном назначении глюкокортикоидов.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 85

Пациенты с БГ и легкой активной ЭОП, которые курят или имеют другие факторы риска прогрессирования орбитопатии, во время терапии ^{131}I должны параллельно получать глюкокортикоиды.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 86

Пациентам с БГ при наличии активной ЭОП средней тяжести или тяжелого течения в качестве лечения тиреотоксикоза или следует назначить терапию тиамазолом, или им должна быть предпринята тиреоидэктомия.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 87

У пациентов с БГ и неактивной ЭОП терапия ^{131}I (без сопутствующего назначения глюкокортикоидов), тиамазолом или тиреоидэктомия являются конкурирующими и одинаково приемлемыми методами лечения.

Т. Каковы подходы к лечению медикаментозно-индуцированного тиреотоксикоза

РЕКОМЕНДАЦИЯ 88

Для лечения манифестного йодиндуцированного тиреотоксикоза используются β -адреноблокаторы в виде монотерапии или в комбинации с тиамазолом.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 89

У пациентов с тиреотоксикозом, развившимся на фоне терапии интерфероном- α или интерлейкином-2, необходимо проведение дифференциальной диагностики между БГ и цитокининдуцированным тиреоидитом.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 90

На фоне терапии амиодароном оценка функции ЩЖ рекомендуется перед лечением, затем через 1 и 3 мес от начала лечения, в последующем с интервалом 3–6 мес.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 91

При развитии амиодарониндуцированного тиреотоксикоза необходима дифференциальная диагностика его 1-го (йодиндуцированный) и 2-го типа (деструктивный тиреоидит).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 92

Решение о прекращении приема амиодарона на фоне развившегося тиреотоксикоза должно быть принято индивидуально, на основании консультации кардиолога и наличия или отсутствия альтернативной эффективной антиаритмической терапии.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 93

Тиамазол должен быть использован для лечения 1-го типа амиодарониндуцированного тиреотокси-

коза и глюкокортикостероиды — для лечения 2-го типа амиодарониндуцированного тиреотоксикоза.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 94

При выраженном амиодарониндуцированном тиреотоксикозе, который не отвечает на монотерапию, а также в ситуациях, когда тип заболевания не может быть точно определен, показано назначение комбинации тиреостатиков и глюкокортикоидов.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 95

У пациентов с амиодарониндуцированным тиреотоксикозом при отсутствии эффекта от агрессивной комбинированной терапии тиамазолом и преднизолоном должна быть выполнена тиреоидэктомия.

U. Какова тактика при тиреотоксикозе вследствие деструктивного тиреоидита

РЕКОМЕНДАЦИЯ 96

Пациенты с легкими симптомами подострого тиреоидита могут получать β -блокаторы и нестероидные противовоспалительные препараты. При отсутствии эффекта, а также при умеренной или тяжелой симптоматике могут быть назначены глюкокортикоиды.

V. Какова тактика при тиреотоксикозе редкой этиологии

РЕКОМЕНДАЦИЯ 97

Диагноз ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза (тиреотропиномы) базируется на несоответствии нормального или повышенного уровня ТТГ высокому уровню свободного T_4 и T_3 ; при этом обычно при МРТ выявляется аденома гипофиза, отсутствуют семейный анамнез и данные генетического исследования, характерные для синдрома резистентности к тиреоидным гормонам.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 98

Пациентам с тиреотропиномами показано оперативное лечение, которое должно проводиться опытным нейрохирургом.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 99

Пациентам с *struma ovarii* показано оперативное лечение.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 100

Лечение тиреотоксикоза, вызванного хориокарциномой, включает тиамазол и лечение первичной опухоли.

Заключение (В.В. Фадеев)

Представленный документ — точнее, небольшой, но самый главный его фрагмент, собственно рекомендации — представляет собой первый в мировой клинической практике систематизированный и очень подробный свод современных представлений о диагностике и лечении заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, базирующийся на принципах доказательной медицины. Тиреотоксикоз был и остается наиболее драматичной страницей тиреологии по многим причинам. Во-первых, гиперфункция эндокринной железы всегда опасней и значительно сложнее контролируется, чем гипопункция. Современные средства, к сожалению, не могут достаточно надежно контролировать большинство ситуаций, связанных с тиреотоксикозом, что зачастую диктует необходимость удаления ЩЖ и назначения более надежной заместительной терапии гипотиреоза. Во-вторых, заболевание №1 — болезнь Грейвса, которой посвящена большая часть представленных рекомендаций, спустя почти 200 лет после его описания по-прежнему остается загадкой: у нас нет методов лечения этого заболевания, которые бы могли бы даже в первом приближении претендовать на этиотропность. Еще более беспомощным представляется положение дел с лечением эндокринной офтальмопатии (когда она более или менее тяжелая). В-третьих, очень плохая доступность в нашей стране основного метода лечения тиреотоксикоза — терапии радиоактивным йодом — создает целый клубок проблем на практическом уровне. В-четвертых, разобщенность эндокринных хирургов и эндокринологов, а если писать более открыто, то оторванность или обособленность первых от вторых, является причиной того, что по-прежнему

пациентам в большинстве случаев продолжают выполняться разработанные в 30-х годах прошлого века частичные резекции ЩЖ, не отвечающие современным представлениям о патогенезе этой патологии и современным возможностям заместительной терапии гипотиреоза.

На фоне того, что тиреотоксикоз, особенно при болезни Грейвса, — это яркое, порой драматично протекающее заболевание, все эти противоречия нередко являются причиной инвалидизации или как минимум значительного снижения качества жизни пациента и его тяжелой психологической травматизации.

А вот последних в большинстве случаев можно избежать. Пусть мы далеки от понимания сути патогенеза болезни Грейвса, но на современном уровне мы можем обеспечить приемлемое качество жизни большинству пациентов с тиреотоксикозом. Этому и служат представленные в данной статье клинические рекомендации.

Большинство их положений уже многократно обсуждались как на страницах журнала “Клиническая и экспериментальная тиреология”, так и на многочисленных конференциях и съездах в большинстве регионов нашей страны. В числе прочего эти рекомендации являются для нас серьезным идеологическим подспорьем: из них становится очевидным, что многие позиции, которые обсуждаются нами на протяжении вот уже многих лет (начиная с объема операций, заканчивая длительностью курса тиреостатической терапии и пр.), не являются какой-то особой позицией или неким “собственным видением проблемы”, а представляют собой реальные и принятые на международном уровне наиболее рациональные клинические подходы.