

## Редакционные материалы

## По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению субклинического тиреотоксикоза

Фадеев В.В.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

В статье обсуждаются рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению субклинического тиреотоксикоза.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, тиреотоксикоз, гипертиреоз, болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб.

### Discussion about European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism

Fadeyev V.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The article discusses European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism.

**Key words:** thyroid, hyperthyroidism, thyrotoxicosis, Graves' disease, toxic multinodular goiter.

### Проблемы клинических рекомендаций по субклиническому тиреотоксикозу

В середине 2015 г. вышли первые и оригинальные в своем роде клинические рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (ЕТА) по диагностике и лечению субклинического тиреотоксикоза (СТир) [1]. Они безусловно интересны, поскольку объединяют современные представления об этой проблеме, но не лишены определенных методических сложностей. Основная из них заключается в том, что в клинической практике мы сталкиваемся не с проблемой лечения СТир вообще как синдрома, а имеем дело с совершенно разными по этиологии и патогенезу заболеваниями, которые с ним протекают. Таких заболеваний и их подвариантов — более десяти. Другими словами, проблема СТир — это не проблема субклинического гипотиреоза с противоположным знаком. В последнем случае мы действительно решаем только один-единственный вопрос: назначать при СТир заместительную терапию L-T<sub>4</sub> или нет. При тиреотоксикозе, как всегда, проблемой первого уровня является дифференциальная диагностика его причин, а дальнейшие действия, на мой взгляд, как правило, в большей мере определяются именно причиной СТир и характером изменений самой щитовидной железы (ЩЖ), нежели степенью снижения уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Авторы представленных рекомендаций пошли по пути создания модели с двумя переменными: степень

снижения уровня ТТГ (СТир 2-й степени) и возраст (молодой и немолодой), при этом причину СТир в своих рассуждениях они пытаются опустить, что неизбежно, поскольку в этом случае рекомендации были бы слишком громоздкими. Вспомогательными вводными, правда, являются ограничения о том, что обсуждается только эндогенный СТир и только стойкий СТир (дольше 3 мес, что сразу отсекает целый ряд заболеваний, а именно почти все, протекающие с деструктивным тиреотоксикозом (подострый, безболевого, послеродовый и цитокин-индуцированный тиреоидиты), за исключением амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа). Таким образом, авторы выделяют четыре варианта (2 × 2) субклинического стойкого эндогенного СТир, в отношении которого дают рекомендации, на мой взгляд несколько абстрактные, поскольку они оторваны от изменений в самой ЩЖ. Хотя следует признать, что все без исключения клинические рекомендации, даже очень высокого уровня, по любому заболеванию, в той или иной мере абстрактны. В общем и целом можно выделить как минимум **четыре проблемы**, которые одновременно являются проблемами клиническими, методическими, а также проблемами составления и клинического использования таких рекомендаций.

#### 1. Нозологическая гетерогенность

Это основная проблема, и о ней уже сказано выше; именно она и определит в большей степени

тактику лечения и/или наблюдения. Поэтому представленные рекомендации можно назвать рекомендациями второго уровня, т.е. по ним невозможно первичное изучение проблемы, для их понимания нужно хорошо знать принципы диагностики и лечения отдельных заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом.

## 2. Разная выраженность СТир

Представленные рекомендации впервые выделяют две степени тиреотоксикоза, что, видимо, еще долго будет осмысливаться. В плане анализа имеющихся на сегодняшний день клинических исследований — под СТир авторы зачастую подразумевают разный по выраженности избыток тиреоидных гормонов, в качестве критерия включения выбирают разные уровни ТТГ. Наряду с этим проблема различия “эндогенного — экзогенного” СТир хоть и представляется достаточно простой в клинической практике, но в научных работах исследователи часто их смешивают. Кроме того, если говорить о пациентах старшей возрастной группы, то СТир в них действительно чаще представлен эндогенным вариантом вследствие функциональной автономии (ФА) ЩЖ, тогда как супрессивная терапия пожилым пациентам даже при раке ЩЖ в реальности назначается редко. Обратная ситуация у молодых пациентов: у них достаточно редко встречается стойкий эндогенный СТир и все выводы о патологическом значении последнего делаются на основании обследования пациентов, находящихся на супрессивной терапии L-T<sub>4</sub>.

## 3. Данные о патологическом значении — преимущественно для эндогенного варианта у лиц пожилого возраста

Несмотря на достаточно свежий и оригинальный взгляд на проблему СТир, который предлагают эти рекомендации, нужно четко понимать (и авторы отдают себе в этом отчет), что наибольшая доказательность в отношении того, имеет ли СТир патологическое значение и, таким образом, требует ли он коррекции, есть преимущественно в отношении **женщин постменопаузального возраста с эндогенным СТир со стойким снижением уровня ТТГ менее 0,1 мЕд/л** (категория СТир 2-й степени у пожилых в данных рекомендациях). По сути, эта ситуация, как правило, обусловлена ФА ЩЖ вследствие многоузлового токсического зоба. Остальные варианты СТир, безусловно, требуют не меньшего внимания с позиции клинической практики, но доказательность положений данных рекомендаций в их отношении будет неизбежно ниже, а сами формулировки — закономерно более обтекаемы.

## 4. Лечение “анализов”, а не конкретного заболевания у конкретного пациента

Собственно, это универсальная болевая точка современной эндокринологии, которая является практическим выражением сложностей научного обоснования клинических вмешательств в ситуации минимальных изменений тех или иных лабораторных параметров при отсутствии клинических проявлений и четких данных об отдаленном прогнозе этих “сдвигов”. Определение уровня ТТГ является самым частым гормональным исследованием в мире, и его сниженный или подавленный уровень требует интерпретации достаточно часто. Основным достоинством представленных в этой статье рекомендаций по СТир, на мой взгляд, является систематизация современных представлений об этой проблеме, т.е. этот документ имеет **большую научную ценность**. С практической точки зрения документ достаточно сложен и вряд ли может рассматриваться как рекомендации для врачей, особенно первичного звена, поскольку его положения, несмотря на научную ценность, имеют много допущений. В этом плане в случае тиреотоксикоза (не говоря уже о субклиническом) мне представляется более практичным нозологический подход, т.е. разработка отдельных рекомендаций по отдельным заболеваниям ЩЖ.

В этой статье приведен адаптированный перевод самих рекомендаций с некоторыми комментариями, возможно несколько субъективными. Для более глубокого анализа проблемы рекомендую ознакомиться с оригинальным текстом рекомендаций, который находится в свободном доступе на сайте *European Thyroid Journal*. После каждой рекомендации в соответствии с современными требованиями указывается их качество, выраженное плюсами (низкое — +, умеренное — ++, высокое — +++), и сила (1 — строгая; 2 — слабая). Подзаголовки в тексте ниже соответствуют оригиналу рекомендаций.

## Лабораторная и этиологическая диагностика СТир

### *Первый уровень: подтверждение стойкого характера СТир*

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 1

Определение уровня ТТГ является тестом первичной диагностики СТир. При выявлении сниженного уровня ТТГ определяются уровни тиреоидных гормонов (св.Т<sub>4</sub> и общего (или свободного) Т<sub>3</sub>) (1/+++).

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 2

Определение уровня ТТГ используется для оценки тяжести СТир и его градации: **степень 1** (ТТГ 0,1–0,39 мЕд/л) и **степень 2** (ТТГ < 0,1 мЕд/л) (1/+++).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 3**

Необходимо исключить состояния, сопровождающиеся транзиторным снижением ТТГ, не связанные с СТир, такие как прием лекарств, гипоталамо-гипофизарная патология, психические болезни и синдром эутиреоидной патологии (1/+00).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 4**

При сниженном или погранично низком уровне ТТГ его определение необходимо повторить через 2–3 мес, поскольку СГипер определяется как стойкое снижение ТТГ (1/+00).

**Комментарий.** Повторение ТТГ в динамике в существенной части случаев позволяет исключить большинство заболеваний, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом, поскольку его продолжительность при этом измеряется, как правило, несколькими месяцами.

**Второй уровень: определение этиологии СТир****РЕКОМЕНДАЦИЯ 5**

При узловом зобе и СТир 2-й степени для определения дальнейшей лечебной тактики показано проведение скинтиграфии и по возможности 24-часового захвата радиоактивного йода (1/+00).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 6**

УЗИ с доплерографией может быть весьма информативным при СТир и узловом зобе (2/+00).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 7**

Определение уровня антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) может подтвердить диагноз иммуногенного тиреотоксикоза (2/+00), при этом последний может быть диагностирован и у пациентов с узловым зобом, поскольку АТ-рТТГ в йододефицитных регионах определяются у 17% пациентов со скинтиграфически подтвержденным многоузловым токсическим зобом.

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 8**

Компьютерная томография без контраста или МРТ могут быть использованы для диагностики компрессионного синдрома у пациентов с крупным многоузловым зобом и соответствующими симптомами и признаками (1/+++).

**Третий уровень: оценка риска, ассоциированного с СТир****РЕКОМЕНДАЦИЯ 9**

ЭКГ, холтеровское мониторирование и доплерокардиография рекомендуются с целью оценки сердечного риска и состояния сердца и сосудов у отдельных пациентов с СТир 2-й степени,

в частности у пациентов с аритмиями сердца, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (1/+00).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 10**

Костная денситометрия и в ряде случаев определение маркеров костного обмена могут быть использованы у отдельных пациентов с СТир 2-й степени (1/+00).

**Рекомендации по лечению СТир у пожилых пациентов с СТир и низким или неопределяемым уровнем ТТГ****РЕКОМЕНДАЦИЯ 11**

Лечение рекомендуется у пациентов **старше 65 лет при 2-й стадии СТир** с целью снижения риска его неблагоприятных последствий (прогрессирование до манифестного тиреотоксикоза, повышение общей смертности, смертности от ИБС, фибрилляции предсердий, позвоночных переломов) (1/+++).

**Комментарий.** Самая сильная рекомендация по лечению, согласно представленной градации.

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 12**

Лечение **СТир 1-й стадии у лиц старше 65 лет** рекомендуется для предотвращения фибрилляции предсердий. Учитывая потенциальный риск сердечно-сосудистых осложнений, лечение СГипер 1-й стадии в возрасте старше 65 лет рекомендуется у лиц с сопутствующими заболеваниями сердца, диабетом, почечной недостаточностью, инсультом и транзиторными ишемическими атаками в анамнезе, а также факторами риска инсульта, сердечной недостаточности, патологии коронарных и периферических артерий (2/+00).

**Рекомендации по лечению молодых пациентов с СТир и низким или неопределяемым уровнем ТТГ****РЕКОМЕНДАЦИЯ 13**

Мы рекомендуем лечение пациентов **моложе 65 лет со 2-й степенью СТир** при стойком снижении ТТГ и/или симптомах тиреотоксикоза, особенно если при этом выявляются циркулирующие АТ-рТТГ и/или повышение захвата по данным скинтиграфии (2/+00).

Пациентам с симптомами тиреотоксикоза могут быть назначены селективные β-блокаторы или использованы методы лечения, направленные на ЩЖ. Доза β-блокаторов определяется частотой сердечных сокращений (ЧСС) (2/+++).

**Комментарий.** При доказанной вялотекущей болезни Грейвса (БГ) с СТир назначение  $\beta$ -блокаторов, наверное, будет даже проще с клинической точки зрения. Во-первых, отличий по вероятности ремиссии тиреотоксикоза в случае назначения тиреостатиков или  $\beta$ -блокаторов, как известно, не наблюдается. При этом назначение тиреостатиков обычно фиксируется по времени сроком примерно на 1 год и требует в идеале ежемесячного контроля функции ЩЖ. В то же время ремиссия столь вяло текущей БГ может наступить и раньше, что будет очевидно в ситуации, когда тиреостатики назначены не будут. Кроме того, у  $\beta$ -блокаторов определенно меньше побочных эффектов и их назначение допускает не столь частую оценку функции ЩЖ.

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 14

Мы рекомендуем лечение пациентов с СТир при наличии сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний (1/+00).

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 15

Лечение СТир у молодых пациентов без симптомов со сниженным, но определяемым ТТГ (1-я степень СТир) не рекомендуется (отсутствует доказательная база о преимуществах лечения). Таких пациентов рекомендуется наблюдать в динамике вследствие низкого риска прогрессии СТир до явного тиреотоксикоза, возможности спонтанной ремиссии и слабой доказательной базы о риске осложнений в этой группе лиц (1/+00).

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 16

Наблюдение рекомендуется пациентам с 1-й степенью СТир при отсутствии ультразвуковых и скинтиграфических признаков патологии ЩЖ, нормальной ЧСС по данным ЭКГ, нормальной плотностью костной ткани и при отсутствии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (1/+00).

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 17

Если пациент не получает лечение по поводу стойкого СТир, ему необходимо каждые 6–12 мес проводить определение уровня ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, общего или свободного Т<sub>3</sub>, а также в случае появления симптоматики (1/+00).

### Рекомендации по лечению эндогенного СТир в соответствии с его этиологией

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 18

Тиреостатические препараты являются средством первого выбора в лечении молодых пациентов с болезнью Грейвса, протекающей с СТир 2-й степени, и у пациентов старше 65 лет с БГ, протекающей

с СТир 1-й степени, поскольку вероятность ремиссии БГ после 12–18 мес терапии тиреостатиками может достигать 40–50% (1/+00). Терапия радиоактивным йодом показана в ситуации плохой переносимости тиреостатиков, а также при рецидиве тиреотоксикоза и у пациентов с сопутствующей сердечной патологией (1/+00).

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 19

Терапия тиреостатиками или радиоактивным йодом рекомендуется пациентам с болезнью Грейвса и СТир в возрасте старше 65 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний в связи с высоким риском их декомпенсации (1/+00).

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 20

Терапия радиоактивным йодом предпочтительна у пациентов старше 65 лет с СТир 1-й и 2-й степеней вследствие многоузлового токсического зоба или тиреотоксической аденомы, поскольку в этом случае тиреотоксикоз, как правило, имеет стойкий характер. Кроме того, СТир 2-й степени может прогрессировать до явного после увеличения потребления или поступления избытка йода. В ситуации, когда назначение радиоактивного йода невозможно (например, престарелым пациентам хосписов, и/или при большом зобе и сопутствующей тяжелой патологии, и/или при симптомах компрессии), вариантом лечения может быть пожизненный прием тиреостатиков (2/+00).

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 21

Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с СТир в сочетании с очень большим зобом, симптомами компрессии, сопутствующим гиперпаратиреозом или при подозрении на рак ЩЖ (1/+++). При наличии тех или иных факторов, препятствующих назначению радиоактивного йода при СТир 2-й степени, операцией выбора является тотальная тиреоидэктомия (1/+00).

### Рекомендации по предотвращению побочных эффектов лечения эндогенного субклинического тиреотоксикоза

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ 22

Низкие дозы тиамазола (5–10 мг в день) при необходимости могут использоваться для быстрого восстановления эутиреоза у пациентов с СТир (1/+00). Пациентов необходимо информировать о потенциальных побочных эффектах тиамазола (1/+00). Перед назначением препарата необходимо проведение общего анализа крови и оценка уровня печеночных трансаминаз (1/+00).



**РЕКОМЕНДАЦИЯ 23**

Целью лечения радиоактивным йодом является достижение эутиреоидного состояния (на фоне заместительной терапии L-T<sub>4</sub> или без нее) (1/+00).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 24**

Назначение тиамазола перед терапией радиоактивным йодом или хирургическим лечением рекомендуется пациентам старше 65 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями (фибрилляция предсердий, ИБС, сердечная недостаточность), а также пациентам с повышенным риском их декомпенсации вследствие утяжеления тиреотоксикоза (2/+00). В случае назначения в этой ситуации тиамазола рекомендуется увеличение обычной дозы радиоактивного йода на 10–15% (1/+++).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 25**

Перед назначением терапии радиоактивным йодом необходима оценка риска прогрессирования орбитопатии (курильщики, значительное повышение уровня Т<sub>3</sub> и АТ-рТТГ) (1/+00). Профилактика глюкокортикоидами рекомендуется пациентам с клинически явной орбитопатией и курильщикам (1/+00).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 26**

В соответствии с рекомендациями Американского колледжа врачей и Американской кардиологической ассоциации мы рекомендуем считать методом выбора лечения фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности при нарушениях функции ЩЖ восстановление эутиреоза, поскольку на фоне тиреотоксикоза большинство кардиотропных препаратов малоэффективно. Лечение СТир при помощи тиреостатических препаратов является методом первого выбора у пожилых пациентов с СТир 2-й степени, осложненным фибрилляцией предсердий и/или сердечной недостаточностью, что зачастую со-

провождается спонтанным восстановлением синусового ритма (1/+00).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 27**

У пациентов с фибрилляцией предсердий вследствие СТир необходима профилактика тромбоэмболий. В соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации МНО у пациентов с СТир и фибрилляцией предсердий необходимо поддерживать в интервале 2,0–3,0 (1/+00).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 28**

После терапии радиоактивным йодом необходима достаточно частая оценка функции ЩЖ на протяжении первого года и далее ежегодно с целью диагностики развития гипотиреоза или сохранения тиреотоксикоза (1/+00).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 29**

При развитии гипотиреоза после терапии радиоактивным йодом или тиреоидэктомии показана заместительная терапия L-тироксином (1/+++).

**РЕКОМЕНДАЦИЯ 30**

Хирургическое лечение болезни Грейвса подразумевает тиреоидэктомию, которая предотвращает сохранение или рецидив тиреотоксикоза, наблюдающиеся после частичных резекций ЩЖ. При солитарных автономных узловых образованиях может быть предпринята гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка. При многоузловом токсическом зобе показана тиреоидэктомия (1/+++).

**Список литературы**

Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2015;4(3):149-163. doi: 10.1159/000438750.

**Фадеев Валентин Викторович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”.

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович – walfad@mail.ru