

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ТИРЕОТОКСИКОЗ У ДЕТЕЙ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Тиреотоксикоз у детей

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10

E05	Тиреотоксикоз [гипертиреоз]
E 05.0	Тиреотоксикоз с диффузным зобом
E 05.1	Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом
E 05.2	Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом
E 05.3	Тиреотоксикоз с эктопией тиреоидной ткани
E 05.4	Тиреотоксикоз искусственный
E 05.5	Тиреоидный криз или кома
E 05.8	Другие формы тиреотоксикоза
E 05.9	Тиреотоксикоз неуточненный
E 06.2	Хронический тиреоидит с преходящим тиреотоксикозом

4. Сокращения

АИТ	аутоиммунный тиреоидит
БГ	болезнь Грейвса
ТТГ	тиреотропный гормон
МУТЗ	многоузловой токсический зоб
ТА	тиреотоксическая аденома
ТЗ	трийодтиронин
Т4	тироксин
ЩЖ	щитовидная железа
ТАБ	тонкоуговая аспирационная биопсия ЩЖ
ХГЧ	хорионический гонадотропин
АТ к ТПО	антитела к тиропероксидазе
АТ к ТГ	антитела к тироглобулину
АТ к рТТГ	антитела к рецептору ТТГ
I ¹³¹	радиоактивный йод

5. Дата разработки протокола: 2013 год

6. Категория пациентов – дети и подростки с тиреотоксикозом

7. Пользователи протокола: детские врачи-эндокринологи стационаров и поликлиник. ВОП, педиатры

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение

Тиреотоксикоз - это клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов в организме. Выделяют три варианта:

1. Гипертиреоз – гиперпродукция тиреоидных гормонов щитовидной железы (ЩЖ) (Болезнь Грейвса (БГ), многоузловой токсический зоб (МУТЗ))
2. Деструктивный тиреотоксикоз - синдром, обусловленный деструкцией фолликулов ЩЖ с выходом их содержимого (тиреоидных гормонов) в кровь (подострый тиреоидит, послеродовой тиреоидит)
3. Медикаментозный тиреотоксикоз – связан с передозировкой тиреоидных гормонов [1].

9. Клиническая классификация тиреотоксикоза [2].

1. Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов щитовидной железы:
 - 1.1. Болезнь Грейвса
 - 1.2. Многоузловой токсический зоб, токсическая аденома (ТА)
 - 1.3. йод-индуцированный гипертиреоз
 - 1.4. гипертиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита
 - 1.5. ТТГ - обусловленный гипертиреоз
 - 1.5.1. ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза
 - 1.5.2. синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам)
 - 1.6. тробластический гипертиреоз
2. Гипертиреоз, обусловленный продукцией тиреоидных гормонов вне щитовидной железы:
 - 2.1. метастазы рака щитовидной железы, продуцирующего тиреоидные гормоны
 - 2.2. хорионэпителиома
3. Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов щитовидной железы:
 - 3.1. медикаментозный тиреотоксикоз (передозировка препаратов гормонов щитовидной железы)
 - 3.2 тиреотоксикоз, как стадия подострого тиреоидита де Кервена, послеродовой тиреоидит

Классификация и патогенез тиреотоксикоза [4]

Форма тиреотоксикоза	Патогенез тиреотоксикоза
Болезнь Грейвса	Тиреостимулирующие АТ
Тиреотоксическая аденома ЩЖ	Автономная секреция тиреоидных гормонов
ТТГ-секретирующая аденома гипофиза	Автономная секреция ТТГ
Йодиндуцированный тиреотоксикоз	Избыток йода
Транзиторный тиреотоксикоз новорожденных	Материнские тиреостимулирующие АТ от больных матерей с БГ
АИТ (хаситоксикоз)	Тиреостимулирующие АТ
Подострый тиреоидит де Кервена	Деструкция фолликулов и пассивное поступление тиреоидных гормонов в кровь (каллоидоррагия)
Медикаментозный тиреотоксикоз	Передозировка тиреоидных препаратов
Т4 и Т3-секретирующая тератома яичника	Автономная секреция тиреоидных гормонов опухолевыми клетками
Опухоли, секретирующие ХГЧ	ТТГ-подобное действие ХГЧ
Мутации ТТГ-рецептора	Автономная секреция тиреоидных гормонов тиреоцитами
Синдром Мак Кьюна-Олбрайта-Брайцева	Автономная секреция тиреоидных гормонов тиреоцитами
Синдром резистентности к гормонам ЩЖ	Стимулирующее влияние ТТГ на тиреоциты в связи с отсутствием «обратной» связи

- По степени тяжести: легкий, средней тяжести, тяжелый. Тяжесть тиреотоксикоза у детей определяется наличием признаков надпочечниковой недостаточности: гиперпигментация кожи, снижение артериального давления, особенно диастолического, тяга к соленой пище, рвота, диарея, гипонатриемия и гиперкалиемия.

- Субклинический
- Манифестный
- Осложненный

10. Показания для госпитализации

Плановая:

- Впервые выявленный тиреотоксикоз
- Декомпенсация тиреотоксикоза

Экстренная:

- Тиреотоксический криз

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

До плановой госпитализации:

1. Анализ глюкозы крови,
2. ОАК,
3. ОАМ,
4. Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ).

Основные диагностические мероприятия:

1. Общий анализ крови (6 параметров)
2. Общий анализ мочи
4. Анализ глюкозы крови
5. Биохимический анализ крови (креатинин, АЛТ, АСТ, билирубин, натрий, калий)
6. УЗИ щитовидной железы для определения объема и раннего выявления узловых образований
7. Определение в крови тиреотропного гормона (ТТГ)
8. Определение в крови свободного Т4 и Т3
9. Определение АТ к ТПО, АТ к ТГ
10. АТ к р ТТГ
11. Кортизол

Дополнительные диагностические мероприятия

1. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) - цитологическое исследование для исключения рака щитовидной железы (по показаниям)
2. ЭКГ
3. Сцинтиграфия ЩЖ (по показаниям)

12. Диагностические критерии

12. 1. Жалобы и анамнез

Жалобы на:

- нервозность,
- потливость,
- сердцебиение,
- повышенную утомляемость,
- повышенный аппетит и, несмотря на это, похудание,
- общую слабость,
- эмоциональную лабильность,
- одышку,
- нарушение сна, иногда бессонницу,
- плохую переносимость повышенной температуры окружающей среды,
- диарею,
- дискомфорт со стороны глаз - неприятные ощущения в области глазных яблок, дрожь век,
- нарушения менструального цикла.

В анамнезе:

- наличие родственников, страдающих заболеваниями щитовидной железы,

- частые острые респираторные заболевания,
- локальные инфекционные процессы (хронический тонзиллит).

12.2. Физикальное обследование.

- увеличение размеров щитовидной железы,
- нарушения сердечной деятельности (тахикардия, громкие тоны сердца, иногда систолический шум на верхушке, повышение систолического и снижение диастолического артериального давления, приступы мерцательной аритмии),
- нарушения центральной и симпатической нервной системы (тремор пальцев рук, языка, всего туловища, потливость, раздражительность, чувство беспокойства и страха, гиперрефлексия),
- нарушения обмена веществ (непереносимость жары, потеря веса, повышенный аппетит, жажда, ускорение роста),
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (понос, боли в животе, усиленная перистальтика),
- глазные симптомы (широкое раскрытие глазных щелей, экзофтальм, испуганный или настороженный взгляд, нечеткость зрения, двоение, отставание верхнего века при взгляде вниз и нижнего - при взгляде вверх),
- мышечная система (мышечная слабость, атрофия, миастения, периодический паралич).

12.3. Лабораторные исследования:

Тест	Показания
ТТГ	Снижен менее 0,5 мМЕд/л
Свободный Т4	Повышен
Свободный Т3	Повышен
АТ к ТПО, АТ к ТГ	Повышены
АТ к рецептору ТТГ	Повышены
СОЭ	Повышен при подостром тироидите де Кервена
Хорионический гонадотропин	Повышен при хориокарциноме

12.4. Инструментальные исследования:

- ЭКГ – тахикардия, аритмия, фибрилляции;
- УЗИ щитовидной железы (увеличение объема, неоднородность при АИТ, узловые образования при МУТЗ и ТА). Для рака ЩЖ характерны гипэхогенные образования с неровными контурами узла, рост узла за капсулу и кальцификация;
- Сцинтиграфия ЩЖ (захват радиофармпрепарата снижен при деструктивном тироидите (подострый, послеродовый), а при заболеваниях ЩЖ с гиперпродукцией тиреоидных гормонов – повышен (БГ, МУТЗ). Для ТА и МУТЗ характерны «горячие узлы», при раке – «холодные узлы»;
- ТАБ – раковые клетки при новообразованиях ЩЖ, лимфоцитарная инфильтрация при АИТ.

12.5. Показания для консультаций специалистов:

- ЛОР, стоматолога, гинеколога - для санации инфекции носоглотки, полости рта и наружных половых органов;
- окулиста - для оценки функции зрительного нерва, оценки степени экзофтальма, выявления нарушений в работе экстраокулярных мышц;
- невролога - для оценки состояния центральной и симпатической нервной системы;
- кардиолога - при наличии аритмии, развитии сердечной недостаточности;
- инфекциониста - при наличии вирусного гепатита, зоонозных, внутриутробных и других инфекций;
- фтизиатра - при подозрении на туберкулез;
- дерматолога - при наличии претибиальной микседемы.

12.6. Дифференциальный диагноз

Диагноз	В пользу диагноза
Болезнь Грейвса	Диффузные изменения на скинтиграмме, повышенный уровень антител к пероксидазе, наличие эндокринной офтальмопатии и претибиальной микседемы
Многоузловой токсический зоб	Гетерогенность скинтиграфической картины.
Автономные «горячие» узлы	«Горячий» очаг на сканограмме
Подострый тиреоидит де Кервена	Щитовидная железа не визуализируется на сканограмме, повышенные уровни СОЭ и тиреоглобулина, болевой синдром
Ятрогенный тиреотоксикоз, Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз	Прием интерферона, препаратов лития, или лекарственных средств, содержащих большое количество йода (амиодарон) в анамнезе
ТТГ - продуцирующая аденома гипофиза	Увеличение уровня ТТГ, отсутствие реакции ТТГ на стимуляцию тиролиберином
Хориокарцинома	сильное повышение уровня хорионического гонадотропина человека
Метастазы рака щитовидной железы	В большинстве случаев была предшествующая тиреоидэктомия
Субклинический тиреотоксикоз	Захват йода щитовидной железой может быть нормальным
Рецидив тиреотоксикоза	После лечения диффузного токсического зоба

Кроме того, проводится дифференциальная диагностика с состояниями, сходными по клинической картине с тиреотоксикозом и случаями супрессии уровня ТТГ без тиреотоксикоза:

- Тревожные состояния
- Феохромоцитома
- Синдром эутиреоидной патологии (супрессия уровня ТТГ при тяжелой соматической нетиреоидной патологии). Не ведет к развитию тиреотоксикоза

13. Цели лечения:

Достижение стойкого эутиреоза

14. Тактика лечения:

14.1. Немедикаментозное лечение:

- режим зависит от тяжести состояния и наличия осложнений. Исключить физические нагрузки, т.к. при тиреотоксикозе усиливается мышечная слабость и утомляемость, нарушается терморегуляция, увеличивается нагрузка на сердце.
- до установления эутиреоза необходимо ограничить поступление в организм йода с контрастными веществами, т.к. йод в большинстве случаев способствует развитию тиреотоксикоза
- исключить кофеин, т.к. кофеин может усиливать симптомы тиреотоксикоза

14.2. Медикаментозное лечение:

Консервативная тиреостатическая терапия. Для подавления продукции тиреоидных гормонов щитовидной железы практически у всех детей необходимо использовать тиамазол [3]. Для подавления продукции тиреоидных гормонов ЩЖ применяют тирозол 20-40 мг/сут или мерказолил 30-40 мг/сут, Возможны побочные эффекты тиреостатической терапии: аллергические реакции, патология печени (1,3%), агранулоцитоз (0,2 - 0,4%). При развитии лихорадки, артралгий, язв на языке, фарингита или выраженного недомогания приём тиреостатиков у детей должен быть немедленно прекращён и определена расширенная лейкограмма [4]. Длительность консервативного лечения тиреостатиками составляет 12-18 месяцев.

*ТТГ при лечении тиреотоксикоза долго (до 6 мес) остается подавленным. Поэтому определение уровня ТТГ для коррекции дозы тиреостатика не используется. Первый контроль уровня ТТГ проводится не ранее чем через 3 месяца после достижения эутиреоза.

Доза тиреостатика должна корректироваться в зависимости от уровня свободного Т4. Первый контроль свободного Т4 назначается через 3-4 недели после начала лечения. Дозу тиреостатика снижают до поддерживающей (7,5-10 мг) после достижения нормального уровня свободного Т4. Затем контроль свободного Т4 проводится 1 раз в 4-6 нед при использовании схемы «Блокируй» и

1 раз в 2-3 мес при схеме «Блокируй и замещай (левотироксин 25-50 мкг)» в адекватных дозах.

Перед отменой тиреостатической терапии желательно определение уровня *антител к рецептору ТТГ*, так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем АТ-рТТГ [3].

При субклиническом и малосимптомном тиреотоксикозе большинству пациентов с частотой сердечных сокращений в покое превышающей 100 ударов в минуту или имеющим сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы необходимо назначать β - *адреноблокаторы* [3] (анаприлин 40-120 мг/сут, атенолол 100 мг/сут, бисопролол 2,5 – 10 мг/сут).

При сочетании с эндокринной офтальмопатией и наличии симптомов надпочечниковой недостаточности прибегают к *кортикостероидной терапии*: преднизолон 10-15 мг или гидрокортизон 50-75 мг внутримышечно.

14.3. Другие виды лечения

В мировой практике большинство пациентов с БГ, МУТЗ, ТА в качестве лечения получают терапию I^{131} (терапия радиоактивным йодом) [3]. У детей с болезнью Грейвса, у которых спустя 1 – 2 года после терапии тиамазолом не развилась ремиссия заболевания, необходимо рассмотреть вопрос о лечении радиоактивным йодом или проведении тиреоидэктомии.

У детей с выраженным тиреотоксикозом, когда уровень общего Т4 > 20 мкг/дл (260 нмоль/л) или уровень свободного Т4 > 5 нг/дл (60 пмоль/л) перед проведением терапии I^{131} необходимо назначение тиамазола и β -адреноблокаторов с целью нормализации этих показателей [3]. Детям до 5 лет терапия радиоактивным йодом не проводится.

14.4. Хирургическое вмешательство (тиреоидэктомия).

Показания:

- Рецидив БГ после неэффективной консервативной терапии в течение 12-18 мес
- Большой зоб (более 40 мл)
- Наличие узловых образований (функциональная автономия ЩЖ, ТА)
- Непереносимость тиреостатиков
- Отсутствие комплаентности пациента
- Тяжелая эндокринная офтальмопатия
- Наличие АТ к р ТТГ после 12-18 мес консервативного лечения

Перед проведением тиреоидэктомии у пациента необходимо достигнуть эутиреоидное состояние на фоне терапии тиамазолом. Йодид калия может быть назначен непосредственно в предоперационном периоде [3]. Предельно-субтотальная или тотальная тиреоидэктомия являются методом выбора хирургического лечения болезни Грейвса. Тиреоидэктомия у детей должна быть выполнена специализированным хирургом, имеющим опыт проведения тиреоидэктомии у детей.

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

14.5. Профилактические мероприятия

При тиреотоксикозе первичная профилактика отсутствует. Вторичная профилактика включает санацию очагов инфекции, предупреждение повышенной инсоляции, стрессов, освобождение от тяжелого физического труда, ночных смен, сверхурочных работ.

14.6. Дальнейшее ведение

Динамическое наблюдение за больными, получающими тиреостатическую терапию для раннего выявления побочных эффектов, таких как сыпь, патология печени, агранулоцитоз. Необходимо исследование уровней свободного Т4 и ТТГ каждые 4 недели для раннего выявления гипотиреоза и назначения заместительной терапии. В течение года после достижения эутиреоза лабораторная оценка функции щитовидной железы 1 раз в 3-6 месяцев далее - каждые 6-12 месяцев.

После терапии радиоактивным йодом I^{131} прогрессивно снижается функция ЩЖ. Контроль уровня ТТГ каждые 3-6 мес. После терапии I^{131} или хирургического лечения следует наблюдать за больным в течение всей его жизни в связи с развитием гипотиреоза.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

Уменьшение или ликвидация симптомов тиреотоксикоза, позволяющее перевести больного на амбулаторное лечение. Ремиссия развивается в 21-75% случаев. Благоприятными прогностическими признаками во время лечения являются уменьшение размеров зоба, снижение необходимой для поддержания эутиреоза дозы тиреостатиков, исчезновение или уменьшение содержания АТ к рецепторам ТТГ.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков протокола

Профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, д.м.н. Нурбекова Акмарал Асылловна.

17. Конфликт интересов

Разработчик протокола не имеет финансовой или другой заинтересованности, которая могла бы повлиять на вынесение заключения, а также не имеет отношения к продаже, производству или распространению препаратов, оборудования и т.п., указанных в протоколе.

18. Рецензенты:

Абдухасова Г.К. – к.м.н, старший ординатор-эндокринолог АО «ННЦМД»

19. Условия пересмотра протокола: по истечении 3 лет с момента публикации

20. Список использованной литературы

1. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. Эндокринология, «ГЭОТАР», Москва, 2008, с. 87-104
2. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. «ГЭОТАР», Москва, 2009, с.36-51
3. Клинические рекомендации Американской Тиреоидной Ассоциации и Американской Ассоциации Клинических эндокринологов по лечению тиреотоксикоза. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. // Thyroid – 2011 - Vol. 21.
4. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. Москва, Универсум пабблишинг, 2006, с. 161-174.