Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «18» августа 2017 года
Протокол №26

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ТИРЕОТОКСИКОЗ У ВЗРОСЛЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	**Название**
E05	Тиреотоксикоз [гипертиреоз]
E 05.0	Тиреотоксикоз с диффузнымзобом
E 05.1	Тиреотоксикоз с токсическимодноузловымзобом
E 05.2	Тиреотоксикоз с токсическиммногоузловымзобом
E 05.3	Тиреотоксикоз с эктопиейтиреоиднойткани
E 05.4	Тиретоксикозискусственный
E 05.5	Тиреоидныйкриз или кома
E 05.8	Другиеформытиреотоксикоза
E 05.9	Тиреотоксикознеуточненный
E 06.2	Хроническийтиреоидит с преходящимтиреотоксикозом

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год (пересмотрен 2017 г.).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АИТ	–	аутоиммунный тиреоидит
БГ	–	болезнь Грейвса
ТГ	–	тиреоидные гормоны
ТТГ	–	тиреотропный гормон
МУТЗ	–	многоузловой токсический зоб
ТА	–	тиреотоксическая аденома
Т3	–	трийодтиронин
Т4	–	тироксин
ЩЖ	–	щитовидная железа
ТАБ	–	тонкоугольная аспирационная биопсия ЩЖ
ПТГ	–	паратгоргомон
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
ЭОП	–	эндокринная офтальмопатия

1.4 Пользователи протокола: врачи скорой медицинской помощи, врачи общей практики, терапевты, эндокринологи.

1.5 Категория пациентов:взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.Рекомендуемая надлежащая клиническая практика базируется на клиническомопыте членов рабочей группы по разработке КП

1.7 Определение [1-3]:Тиреотоксикоз (гипертиреоз) –этоклиническийсиндром, обусловленныйизбытком тиреоидных гормонов (ТГ)в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани.

"Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь **Грейвса,**Базедова)" представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки АТ к рТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия (ЭОП), претибиальная микседема, акропатия). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса

встречается относительно редко и не является обязательным для постановки диагноза (уровень А). В большинстве случаев, наибольшее клиническое значение при тиреотоксикозе с диффузным зобом имеет поражение ЩЖ.

Тиреотоксикоз у пациентов с **узловым/многоузловым** зобом возникает вследствие развития функциональной автономии узла ЩЖ. Автономию можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие главного физиологического стимулятора – ТТГ гипофиза. При функциональной автономии клетки ЩЖ выходят из-под контроля гипофиза и синтезируют ТГ в избыточном количестве. Если продукция ТГ автономными образованиями превышает физиологическую потребность, у больного развивается тиреотоксикоз. Такое событие может произойти в результате естественного течения узлового зоба или после поступления в организм дополнительных количеств йода с йодными добавками или в составе йодсодержащих фармакологических средств. Процесс развития функциональной автономии длится годами и приводит к клиническим проявлениям функциональной автономии, в основном, у лиц старшей возрастной группы (после 45 лет) (уровень В).

1.8 Классификация[2-4]:

1) Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов ЩЖ:
   - болезнь Грейвса (БГ);
   - токсическая аденома (ТА);
   - йод-индуцированный гипертиреоз;
   - гипертиреоидная фаза аутоиммунноготиреоидита (АИТ);
   - ТТГ - обусловленный гипертиреоз.
     − ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза;
     − синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам).
   - трофобластический гипертиреоз.
2) Гипертиреоз, обусловленный продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ:
   - метастазы рака ЩЖ, продуцирующего тиреоидные гормоны;
   - хоринонэпителиома.
3) Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ:
   - медикаментозный тиреотоксикоз (передозировка препаратов гормонов ЩЖ);
   - тиреотоксикоз, как стадия подострого тиреоидита де Кервена, послеродовый тиреоидит.

Таблица 2.Классификация размеров зоба [3,4]:

Степень зоба	Характеристика
0	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

Таблица 3. Классификация и патогенез тиреотоксикоза[3,4]:

Форма тиреотоксикоза	Патогенез тиреотоксикоза
Болезнь Грейвса	Тиреостимулирующие АТ
Тиреотоксическая аденома ЩЖ	Автономная секреция тиреоидных гормонов
ТТГ-секретирующая аденома гипофиза	Автономная секреция ТТГ
Йод-индуцированный тиреотоксикоз	Избыток йода
АИТ (хаситоксикоз)	Тиреостимулирующие АТ
Подострый тиреоидит де Кервена	Деструкция фолликулов и пассивное поступление тироидных 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-Брйцева	Автономная секреция тиреоидных гормонов тиреоцитами
Синдром резистентности к гормонам ЩЖ	Стимулирующее влияние ТТГ на тиреоциты в связи с отсутствием «обратной» связи

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [4,5]:

Диагностические критерии:

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).

Физикальное обследование [5]:

- увеличение размеров ЩЖ;
- 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 (жидкий стул, 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).

Примерно у 40-50% пациентов с БГ развивается **ЭОП**, которая характеризуется поражением мягких тканей орбиты: ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц; с вовлечением зрительного нерва и вспомогательного аппарата глаза (век, роговицы, коньюктивы, слезной железы). У больных развивается спонтанная ретробульбарная боль, боль при движениях глазами, эритема век, отек или припухлость век, гиперемия конъюнктивы, хемоз, проптоз, ограничение подвижности глазодвигательных мышц. Наиболее тяжелыми осложнениями ЭОП являются: нейропатия зрительного нерва, кератопатия с формированием бельма, перфорация роговицы, офтальмоплегия, диплопия, со стороны мышечный системы (мышечная слабость, атрофия, миастения, периодический паралич))[5].

Лабораторные исследования:

Таблица 4. Лабораторные показатели при тиреотоксикозе:

Тест*	Показания
ТТГ	Снижен менее 0,1мМЕд/л
Свободный Т4	Повышен
Свободный Т3	Повышен
АТ к ТПО, АТ к ТГ	Повышены
АТ к рецептору ТТГ	Повышены
СОЭ	Повышен при подостром тиреоидите де Кервена
Хорионический гонадотропин	Повышен при хориокарциноме

**Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе должна быть низкой (< 0.1 мЕ/л), содержание в сыворотке свТ4 и свТ3 повышено (уровень А).*

У некоторых больных отмечается снижение уровня ТТГ без одновременного повышения концентрации тиреоидных гормонов в крови (уровень А). Такое состояние расценивается как субклинический тиреотоксикоз, если только оно не обусловлено иными причинами (приемом лекарственных препаратов, тяжелыми нетиреоидными заболеваниями). Нормальный или повышенный уровень ТТГ на фоне высоких показателей свТ4 может указывать на ТТГ-продуцирующую аденому гипофиза, либо избирательную резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам. Антитела к рТТГ выявляются у 99-100% больных аутоиммунным тиреотоксикозом (уровень В). В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться, исчезать (уровень А) или менять свою функциональную активность, приобретая блокирующие свойства (уровень Д).

Антитела к ТГ и ТПО выявляются у 40-60% больных аутоиммунным токсическим зобом (уровень В). При воспалительных и деструктивных процессах в ЩЖ не аутоиммунной природы антитела могут присутствовать, но в невысоких значениях (уровень С).

Рутинное определение уровня антител к ТПО и ТГ для диагностики ДТЗ не рекомендуется (уровень В). Определение антител к ПТО и ТГ проводится только для дифференциального диагноза аутоиммунного и неаутоиммунного тиреотоксикоза[5].

Инструментальные исследования:

Таблица 5. Инструментальные исследования при тиреотоксикозе:

Метод исследования	Примечание	УД
УЗИ	Определяется объем и эхоструктура ЩЖ. При БГ: диффузное увеличение объема ЩЖ, эхогенностьЩЖ равномерно снижена, эхоструктура однородная, кровоснабжение усилено. При АИТ:неоднородностьэхогенности. При МУТЗ: образования в ЩЖ. При раке ЩЖ: гипоэхогенные образования с неровными контурами узла, рост узла за капсулу и кальцификация.	В
Сцинтиграфия ЩЖ. Используется изотоп технеция 99mTc, I^{123}, реже I^{131}	При БГ отмечается повышение и равномерное распределение изотопа. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии. При деструктивномтироидите (подострый, послеродовый) захват радиофармпрепарата снижен. Для ТА и МУТЗ характерны «горячие узлы», при раке – «холодные узлы»	А
	Сцинтиграфия ЩЖ показана при МУТЗ, если уровень ТТГ ниже нормы, или с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загрудинного зоба	В

	В йододефицитных регионах сцинтиграфия ЩЖ при МУТЗпоказана даже если уровень ТТГ находится в области нижней границы нормы	С
Компьютерная томография Магнитно-резонансная томография Рентгенологическое исследование с контрастированием барием пищевода	Данные методы помогают диагностировать загрудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода	В
ТАБи 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. При новообразованиях ЩЖ выявляются раковые клетки. При АИТ -лимфоцитарная инфильтрация.	В

Таблица 6. Дополнительные методы диагностики при тиреотоксикозе:

Вид исследования	Примечание	Вероятность назначения
ЭКГ	Диагностика нарушения ритма	100%
Суточный монитор ЭКГ по Холтеру	Диагностика нарушений сердца	70%
Рентгенография органов грудной клетки/флюроорография	Исключение специфического процесса, при развитии ХСН	100%
УЗИ органов брюшной полости	При наличии ХСН, токсическом поражении печени	50%
ЭХО-кардиография	При наличии тахикардии	90%
ЭГДС	При наличии сопутствующей патологии	50%
Денситометрия	Диагностика остеопороза	50%

Таблица 7.Показания для консультации специалистов:

- консультация невропатолога/эпилептолога – дифференциальный диагноз с эпилепсией;

- консультация кардиолога – при развитии «тиреотоксического сердца», ХСН, аритмии;
- консультация офтальмолога – в сочетании с ЭОП для оценки функции зрительного нерва, оценки степени экзофтальма, выявления нарушений в работе экстраокулярных мышц;
- консультация хирурга – для решения вопроса хирургического лечения;
- консультация онколога – при наличии злокачественного процесса;
- консультация аллерголога – при развитии побочных явлений в виде кожных проявлений при приеме тиреостатиков;
- консультация гастроэнтеролога – при развитии побочных явлений при приеме тиреостатиков, при наличии претибиальной микседемы;
- консультация акушер-гинеколога – при беременности;
- консультация гематолога – при развитии агранулоцитоза.

2.1 Диагностический алгоритм [1]:



2.2 Дифференциальный диагноз:

Таблица 8.Дифференциальная диагностика тиреотоксикоза:

Диагноз	В пользу диагноза
Болезнь Грейвса	Диффузные изменения на сцинтиграмме, повышенный уровень АТ к ТПО, наличие ЭОП и претибиальной микседемы

Многоузловой токсический зоб	Гетерогенность сцинтиграфической картины
Автономные «горячие» узлы	«Горячий» очаг на сканограмме
Подострый тиреоидит де Кервена	ЩЖ 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	Повышение уровня хорионического гонадотропина человека
Метастазы рака ЩЖ	В большинстве случаев была предшествующая тиреоидэктомия
Субклинический тиреотоксикоз	Захват йода ЩЖ может быть нормальным
Рецидив тиреотоксикоза	После лечения БГ
Struma ovarii - тератома яичника, содержащая ткань щитовидной железы, сопровождающаяся гипертиреозом	повышенный захват радиофармпрепарата в области малого таза при сканировании всего тела

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.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯНА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [3-6]: пациенты с ранее диагностированной болезнью Грейвса без декомпенсации заболевания, не требующие проведения радиойодтерапии, хирургического лечения, без тиреотоксического криза подлежат амбулаторному лечению**.**

3.1 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.
- **Диета**: до установления эутиреоза необходимо ограничить поступление в организм йода с контрастными веществами, т.к. йод в большинстве случаев способствует развитию тиреотоксикоза. Следует исключить кофеин, т.к. кофеин может усиливать симптомы тиреотоксикоза

3.2Медикаментозное лечение[3-6]:

Консервативная тиреостатическая терапия[3-6]:

Для подавления продукции тиреоидных гормонов ЩЖ необходимо использовать **тиамазол**[3-6]. Применяют тиамазол в суточной дозе 20-40 мг. В случае тяжелого клинического и биохимического гипертиреоза дозы могут быть увеличены на 50-100%.Режим приема - обычно 2-3 раза в сутки, допустимо принимать препарат 1 раз в сутки

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 должен быть немедленно прекращён и определена расширенная лейкограмма [4,5]. Длительность консервативного лечения тиреостатикамисоставляет 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 корригироваться 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 [3-6].

Большинству пациентов с частотой сердечных сокращений, в покое превышающей 100 ударов в минуту, или имеющим сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы необходимо назначать *β –адреноблокаторы*в течение 3-4 нед(анаприлин 40-120 мг/сут, атенолол 100 мг/сут, бисопролол 2,5-10 мг/сут).

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

Лечение тиреотоксикоза во время беременности:

При выявлении подавленного уровня ТТГ в первом триместре (менее 0,1 мЕд/л) у всех пациенток необходимо определить уровни св Т4 и св Т3. Дифференциальная диагностика БГ и гестационного тиреотоксикоза основывается на выявлении зоба, антител к рТТГ, ЭОП; выявление антител к ТПО этого сделать не позволяет

(уровень В). Проведение сцинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано. Методом выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности являются *антитиреоидные препараты*.

ПТУ и тиамазол свободно проникают через плацентарный барьер, попадают в кровь плода и могут вызвать развитие гипотиреоза и зоба и рождения ребенка со сниженным интеллектом. Поэтому тиреостатики назначают в минимально возможных дозах, достаточных для поддержания тиреоидных гормонов на уровне, превышающем в 1,5 раза уровень у небеременных женщин, а ТТГ – ниже уровня, характерного для беременных. Доза тиамазола не должна превышать 15 мг в сутки, доза пропилтиоурацила*- 200 мг сутки[6].

Контроль свТ4 осуществляется через 2-4 недели. После достижения целевого уровня свТ4 доза тиреостатика уменьшается до поддерживающей (тиамазола до 5-7,5 мг, пропицила до 50-75 мг). Уровень свТ4 необходимо контролировать ежемесячно. К концу второго и в третьем триместре вследствие усиления иммуносупрессии наступает иммунологическая ремиссия БГ и у большинства беременных тиреостатик отменяется.

Препаратом выбора **в первом триместре является ПТУ**, во втором и третьем – тиамазол (уровень С). Это связано с тем, что приёмтиамазола в единичных случаях может быть ассоциирован с врожденными аномалиями, развивающимися в период органогенеза в первом триместре.При недоступности и непереносимости ПТУ может быть назначентиамазол. 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 второго триместра вновь возвращаться к приему тиамазола.

Если пациентка исходно получала ПТУ, её аналогичным образом в начале второго триместра рекомендуется перевести на прием тиамазола.

Использование схемы «блокируй и замещай» **противопоказано во время беременности** (уровень А). Схема «блокируй и замещай» предусматривает использование более высоких доз тиреостатиков, который может привести к развитию гипотиреоза и зоба у плода.

В случае тяжелого течения тиреотоксикоза и необходимости приема высоких доз антитиреоидных препаратов, а также непереносимости тиреостатика (аллергические реакции или выраженная лейкопения) или отказа беременной принимать тиреостатики, **показано оперативное лечение**, которое можно проводить во втором триместре (уровень С).

Таблица 9. Лечение болезни Грейвса у беременных[6]:

Время диагностики	***Особенности ситуации***	***Рекомендации***
БГ, диагностированная во время беременности	БГ, диагностированная в первом триместре	Начать прием Пропилтиоурацила*. Измерить титр АТ к рТТГ, если повышен – повторить в сроке 18-22 нед и 30-34 нед. Если необходима тироидэктомия –

		оптимальный срок второй триместр.
	БГ, диагностированная после первого триместра	Начать прием тиамазола. Измерить титр АТ к рТТГ, если повышен – повторить в сроке 18-22 нед и 30-34 нед. Если необходима тироидэктомия – оптимальный срок второй триместр.
БГ, диагностированная до беременности	Принимает тиамазол	Перевести на Пропилтиоурацил* или отменить тиреостатики, как только подтвердился тест на беременность. Измерить титр АТ к рТТГ, если повышен – повторить в сроке 18-22 нед и 30-34 нед.
	В ремиссии после отмены тиреостатиков.	Определить функцию ЩЖ, чтоб подтвердить эутиреоз. Титр АТ к рТТГ не измерять.
	Получила радиойодтерапию или проведена тироидэктомия	Измерить титр АТ к рТТГ в первом триместре, если повышен – повторить в сроке 18-22 нед

После тиреоидэктомии или предельно субтотальной резекции ЩЖ назначается заместительная терапия левотироксином из расчета 2,3 мкг/кг массы тела.

Проведение **радиойодтерапии** беременным **противопоказано[6]**. Если I^{131} был по случайности назначен беременной женщине, ее необходимо информировать о радиационном риске, включая риск разрушения у плода ЩЖ, если ^{131}I был принят после 12 недель беременности. Рекомендации «за» или «против» прерывания беременности, во время которой женщина получила ^{131}I, отсутствуют.

При транзиторном ХГЧ-индуцированном снижении уровня ТТГ на ранних сроках беременности тиреостатики не назначаются.
При выявлении у женщины тиреотоксикоза в послеродовом периоде необходимо проведение дифференциальной диагностики между БГ и послеродовымтиреоидитом. Женщинам с выраженными симптомами тиреотоксической фазы послеродового тиреоидита могут быть рекомендованы β-адреноблокаторы [5,6].

Лечение медикаментозно-индуцированного тиреотоксикоза:
Для лечения манифестного *йод-индуцированного* тиреотоксикоза используются β-адреноблокаторы в виде монотерапии или в комбинации с тиамазолом.
У пациентов, у которых тиреотоксикоз развился на фоне терапии *интерфероном-α или интерлейкином-2,* необходимо проведение дифференциальной диагностики между БГ и цитокин-индуцированным тиреоидитом.

На фоне терапии *амиодароном* оценка функции ЩЖ рекомендуется до, через 1 и 3 месяца после начала лечения, затем с интервалом 3-6 месяцев. Решение о

прекращении приѐма амиодарона на фоне резвившегося тиреотоксикоза должно быть принято индивидуально, на основании консультации кардиолога и наличия или отсутствия альтернативной эффективной антиаритмической терапии. Тиамазол должен быть использован для лечения 1 типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, и глюкокортикостероиды - для лечения 2 типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. При выраженном амиодарон-индуцированном тиреотокискозе, который не отвечает на монотерапию, а также в ситуациях, когда тип заболевания не может быть точно определён, показано назначение комбинации тиреостатиков и глюкокортикоидов. У пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом при отсутствии эффекта от агрессивной комбинированной терапии тиамазолом и преднизолоном, должна быть выполнена тиреоидэктомия [5,6].

Подходы к лечению БГ у пациентов с эндокринной офтальмопатией:
Тиреостатическую терапию у пациентов с БГ и ЭОП предпочтительнее проводить по схеме «блокируй и замещай» (уровень С). Оперативное лечение БГ в сочетании с ЭОП рекомендуется выполнять в объеме тотальной тиреоидэктомии с целью профилактики прогрессирования ЭОП в послеоперационном периоде (уровень В).

Всем пациентам с БГ и ЭОП необходима обязательная с 1 дня после операции медикаментозная коррекция послеоперационного гипотиреоза с последующим регулярным определением уровня ТТГ не менее одного раза в год.

Радиойодтерапию можно рекомендовать как безопасный метод лечения тиреотоксикоза при БГ у пациентов с ЭОП, не приводящий к ухудшению ее течения, при условии достижения стойкого эутиреоидного состояния в пострадиационном периоде на фоне заместительной терапии левотироксином (уровень С).

При планировании оперативного лечения или РЙТ БГ необходимо учитывать **степень активности ЭОП**. Пациентам с неактивной фазой ЭОП (CAS<3) предварительная подготовка не требуется, назначается только симптоматическое лечение (уровень А). В активную фазу (CAS≥5) до проведения хирургического лечения или РЙТ необходимо лечение глюкокортикоидами (уровень В). При низкой активности процесса (CAS=3-4) глюкокортикоиды назначаются, в основном, после радикального лечения. Пациентам с тяжелой степенью ЭОП и угрозой потери зрения проведение **РЙТ противопоказано**. Пациентам с БГ и ЭОП необходим отказ от курения, а также снижение массы тела (уровень В)[5].

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):
Таблица 9.Препараты, применяемые для лечения БГ:

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антитиреоидноесредс	Тиамазол	Таблетки по 5 и 10 мг	В

тво	H03BB02	внутрь, суточная доза 10-40 мг (1-3 приема)	
	Пропилтиурацил* H03BA02	Таблетки по 50 мг внутрь, суточная доза 300-400 мг (на 3 приема)	
β–адреноблокаторы			
Неселективные (β1, β2)	Пропранолол C07AA05	Перорально 10-40 мг 3-4 раза в день	B
Кардиоселективные (β1)	Атенолол C07AB03	Таблетки внутрь, 25-100 мг 1-2 раза в день	B

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Таблица 10. Препараты, применяемые при надпочечниковой недостаточности:

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикостероиды	преднизолон	Внутрь таблетки 10-20 мг/сутки, внутривенно, пульстерапия 500 мг/сут	B

***** применять после регистрации на территории РК

3.4Хирургическое вмешательство: нет.

3.5 Дальнейшее ведение [4-6]:

- Наблюдение за больными, получающими тиреостатическую терапию, проводится для раннего выявления побочных эффектов, таких как сыпь, патология печени, агранулоцитоз. Необходимо исследование уровней св Т4 и ТТГ каждые 4 недели для раннего выявления гипотиреоза и назначения заместительной терапии. В течение года после достижения эутиреоза лабораторная оценка функции ЩЖпроводится 1 раз в 3-6 месяцев далее - каждые 6-12 месяцев.
- **У беременных** с БГ необходимо применять наиболее низкие дозы тиреостатиков, обеспечивающие достижение уровня тиреоиных гормонов немного выше референсного диапазона, при подавленном ТТГ. Функцию ЩЖ при беременности необходимо оценивать ежемесячно и изменять дозу тиреостатика по мере необходимости [5,6].

После терапии радиоактивным йодом I^{131}прогрессивно снижается функция ЩЖ. Контроль уровня ТТГ - каждые 3-6 мес. Гипотиреоз обычно развивается через 2-3 мес после лечения, приего выявлении необходимо немедленно назначить левотироксин.

После тиреоидэктомии по поводу БГ рекомендуется:

- отменить прием антитиреоидных препаратов и ß-адреноблокаторов;
- начать прием левотироксина в суточной дозе, соответствующей массе тела пациента (1,6-1,8 мкг/кг), через 6-8 нед после начала приема левотироксина

определить уровень ТТГ и при необходимости провести коррекцию дозы (прием левотироксина является пожизненной заместительной терапией, определение уровня ТТГ следует проводить не реже 2-3 раз в год);

- в первые дни после операции необходимо определить уровень кальция (предпочтительно - свободного кальция) и ПТГ и, при необходимости, назначить препараты кальция и витамина D.
- При гипопаратиреозе основным методом лечения являются препараты гидроксилированного витамина D (альфакальцидол, кальцитриол).Подбор дозы производится строго индивидуально на основании уровня кальция в сыворотке, который определяют 1 раз в 3 сут. Стартовая доза препарата зависит от уровня свободного кальция (менее0,8 ммоль/л: 1-1,5 мкг/сут; 0,8-1,0 ммоль/л: 0,5-1 мкг/сут).

Ограничений по минимальной или максимальной дозе витамина Dне существует. Критерий адекватной дозы - уровень ионизированного кальция не выше1,2 ммоль/л в течение 10 сут; после подбора адекватной дозы контрольуровня кальция проводится постоянно 1 раз в 2-4 нед, при необходимости проводится коррекция дозы препарата.Дополнительно назначают препараты кальция в дозе 500-3000 мг/сутдля обеспечения достаточного поступления кальция в организм.

В дальнейшем наблюдать пациентами, перенесшими тиреоидэктомию иполучающими заместительную терапию левотироксином, следует обычным образом, как за пациентами с гипотиреозом (гипопаратиреозом).
После терапии I^{131} или хирургического лечения следует наблюдать за больным в течение **всей его жизни** в связи с развитием гипотиреоза.

3.6 Индикаторы эффективности лечения:

- уменьшение или ликвидация симптомов тиреотоксикоза, позволяющее перевести больного на амбулаторное лечение;
- уменьшение размеров зоба;
- снижение необходимой для поддержания эутиреоза дозы тиреостатиков;
- исчезновение или уменьшение содержания АТ к рецепторам ТТГ.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [4,5]:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- впервые выявленный тиреотоксикоз;
- декомпенсация тиреотоксикоза;
- проведение радиойодтерапии;
- хирургическое лечение (тироидэктомия).

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- тиреотоксический криз.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ[4-6]: пациенты с впервые выявленным тиреотоксикозом, для проведения радиойодтерапии и

хирургического лечения, а также в состоянии декомпенсации и тиреотоксического криза подлежат стационарному лечению**.**

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента



5.2 Немедикаментозное лечение: см. пункт 3.2

Терапия радиоактивным йодом:
Показаниями к терапии радиоактивным йодом являются:

- послеоперационный рецидив тиреотоксикоза;
- рецидивирующее течение тиреотоксикоза на фоне лечения тиреостатиками;
- непереносимость тиреостатиков.

У пациентов с БГ, у которых спустя 1-2 года после терапии тиамазолом не развилась ремиссия заболевания, необходимо рассмотреть вопрос о лечение радиоактивным йодом или проведении тироидэктомии.
У лиц с выраженным тиреотоксикозом, когда уровень общего Т4 > 20 мкг/дл (260 нмоль/л) или уровень свТ4>5 нг/дл (60 пмоль/л) перед проведением терапии I^{131} необходимо назначение тиамазола и β-адреноблокаторов с целью нормализации этих показателей [3-5]. Медикаментозное лечение тиреостатиками обычно

прекращается за10 сут до назначения I^{131} (в случаях тяжелого тиреотоксикоза возможнопрекращение лечения за 3-5 сут). Тиреостатики не отменяются передтерапией радиоактивным йодом у пациентов с тяжелым тиреотоксикозом и/или при зобе большого размера для предотвращения тиреотоксического криза.

5.3 Медикаментозное лечение [5]: см. пункт 3.3

Тиреотоксический криз (ТК) – редкое заболевание, характеризующееся мультисистемным поражением и смертностью в 8%-25% случаев. Диагностические критерии ТК- унифицированные критерии диагностики (шкала BWPS) [5].

Все пациенты с ТК требуют наблюдения в условиях реанимационного отделения, должно проводиться мониторирование всех жизненно важных функций. Начинать лечение следует немедленно, не дожидаясь результатов гормонального анализа крови.

Нарушение терморегуляции		Сердечно-сосудистые проявления	
Температура тела, °С	Баллы	Тахикардия, уд/мин	Баллы
37,2–37,7	5	99–109	5
37,8–38,2	10	110–119	10
38,3–38,8	15	120–129	15
38,9–39,4	20	130–139	20
39,5–39,9	25	>140	25
>40,0	30	Фибрилляция предсердий	10
Сердечная недостаточность		Неврологические проявления	
Степень тяжести	Баллы	Степень тяжести	Баллы
Легкая		Легкая	
– отеки ног	5	– возбуждение	10
Умеренная		Умеренная	
– хрипы в нижних отделах легких	10	– делирий, психоз, ступор	20
Тяжелая		Тяжелая	
– отек легких	15	– судороги, кома	30
Гастроинтестинальные, печеночные проявления		Провоцирующий фактор	
Степень тяжести	Баллы		Баллы
Умеренная		“+”	10
– диарея, тошнота, рвота, боль в животе	10	“–”	0
Тяжелая			
– желтуха	20		

Примечание. <25 баллов – ТК маловероятен; 25–44 балла – высокая вероятность развития ТК; >44 баллов – ТК.

Таблица 11. Лечение тиреотоксического криза [6]:

ЛС	Доза	Комментарии
Пропилтиоурацил*	500-1000 мг одномоментно, далее 250 мг каждые 4 часа	Блокирует синтез тиреоидных гормонов
Тиамазол	60-80 мг, далее 20 мг каждые 4 часа	Блокирует конверсию Т4 в Т3 и синтез тиреоидных гормонов
Пропранолол	60-80 мг каждые 4 часа	В больших блокирует конверсию Т4 в Т3
Раствор Люголя	8 капель (0,25 мл или 250 мг) внутрь каждые 6 часов	1.Не назначать раньше чем, через 1 час после применения тиреостатиков 2. Блокирует синтез тиреоидных гормонов 3. Блокирует выделение тиреоидных гормонов
Концентрированный раствор йодида калия	5 капель каждые 6 часов	

Гидрокортизон	300 мг внутривенно одномоментно, далее 100 мг каждые 8 часов	Профилактика надпочечниковой недостаточности

1) Снижение уровня циркулирующих тиреоидных гормонов (тиреостатиков для парентерального введения не существует, поэтому препараты вводятся через назогастральный зонд).

ПТУ назначается в начальной дозе 600-1000 мг однократно, затем в дозе 200-250 мг каждые 4 ч, тиамазол - 60-80 мг.

Обязательным компонентом терапии является назначение неорганического йода: растворЛюголя (8 мг/капля) 8 капель каждые 6 ч, либо насыщенный раствор KI (35-50 мг/капля) 5 капель каждые 6 ч [5, 6].

2) Ослабление периферического действия тиреоидных гормонов.

β-адреноблокаторпропранолол в дозе 60-80 мг каждые 4 ч. В/в введение (начальная доза 0,5-1 мг) проводить медленно, с мониторированием сердечной деятельности. Через несколько часов могут быть введены следующие дозы пропранолола 2-3 мг в течение 10–15 мин. С целью снижения концентрации циркулирующих гормонов в крови применяют перитонеальный диализ и плазмаферез.);

3) Поддержание жизненно важных функций.

Гипертермию купируют жаропонижающими средствами, препарат выбора – *парацетамол*. Введение салицилатов (салициламид, аспирин) **противопоказано**, поскольку последние способствуют высвобождению тиреоидных гормонов из связи с белком, увеличивая их свободную фракцию. Также применяется наружное охлаждение: обтирание спиртом, охлаждающие одеяла.

Обязательное возмещение потерянной жидкости (вследствие гипертермии, потоотделения, рвоты, диареи) в объеме 3-5 л в сутки. Осторожность следует соблюдать у пациентов с сердечной недостаточностью.

Обязательно восполнять недостаток витаминов: тиамина, повышенный клиренс наблюдается при тиреотоксикозе.

Лечение нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности включает в себя назначение антиаритмических препаратов, вазодилятаторов и диуретиков.β-блокаторы - основной компонент терапии. **Пропранолол** и другие неселективные β-адреноблокаторы **противопоказаны** при отягощенном анамнезе по бронхиальной астме, обструктивной болезни легких. В этих случаях препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов, селективные β-блокаторы, резерпин. Что касается дигоксина, в большинстве случаев его дозировки при ТК превосходят назначаемые у пациентов без тиреотоксикоза.

Меры, направленные на предотвращение системной декомпенсации, включают в себя купирование относительной надпочечниковой недостаточности. Препаратом выбора является гидрокортизон, назначаемый парентерально в дозе 300 мг, с последующим введением 100 мг каждые 8 ч в течение нескольких дней в зависимости от динамики состояния пациента.

4) Терапия, направленная **на провоцирующий фактор**.

Всем пациентам с фебрильной лихорадкой показано проведение бактериологических посевов крови, мокроты и мочи. В случае гипогликемии, диабетического кетоацидоза, инсульта, тромбоэмболии легочной артерии применяются стандартные схемы лечения данных состояний.

5.4 Хирургическое вмешательство[3-5]:

1) 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);
- загрудинный зоб;
- 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 не менее 1-2 мес. Йодид калия может быть назначен непосредственно в предоперационном периоде [3]. Предельно-субтотальная или тотальная тиреоидэктомия являются методом выбора хирургического лечения БГ (уровень В).

Если операция выбрана в качестве лечения БГ, пациент должен быть направлен к специализированному хирургу, владеющему техникой тиреоидэктомии. Если у пациента с БГ выявлено узловое образование в ЩЖ, проводится ТАБ и цитологическое исследование. При подтверждении коллоидного характера узлового зоба тактика лечения не отличается от изложенной выше. Перед проведением тиреоидэктомии необходимо достижение эутиреоидного состояния (нормальный уровень свТ3, свТ4) на фоне терапии тиреостатиками (уровень А).

При исключительных обстоятельствах, когда достижение эутиреоидного состояния невозможно (аллергия на антитиреоидные препараты, агранулоцитоз) и существует необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии, необходимо назначение плазмафереза или пламмерунга (назначение пациенту йодида калия непосредственно в предоперационном периоде в сочетании с β-блокаторами) (уровень С).

5.5.Дальнейшее ведение:

После терапии радиоактивным йодом I^{131}прогрессивно снижается функция ЩЖ. Контроль уровня ТТГ - каждые 3-6 мес. Гипотиреоз обычно развивается через 2-3 мес после лечения, при его выявлении необходимо немедленно назначить левотироксин.

После тиреоидэктомии по поводу БГ рекомендуется:

- отменить прием антитиреоидных препаратов и ß-адреноблокаторов;
- начать прием левотироксина в суточной дозе, соответствующей массе тела пациента (1,6-1,8 мкг/кг), через 6-8 нед после начала приема левотироксина определить уровень ТТГ и при необходимости провести коррекцию дозы (прием левотироксина является пожизненной заместительной терапией, определение уровня ТТГ следует проводить не реже 2-3 раз в год);
- в первые дни после операции необходимо определить уровень кальция (предпочтительно - свободного кальция) и ПТГ и, при необходимости, назначить препараты кальция и витамина D.

При гипопаратиреозе основным методом лечения являются препараты гидроксилированного витамина D (альфакальцидол, кальцитриол).Подбор дозы производится строго индивидуально на основании уровня кальция в сыворотке, который определяют 1 раз в 3 сут. Стартовая доза препарата зависит от уровня свободного кальция (менее0,8 ммоль/л: 1-1,5 мкг/сут; 0,8-1,0 ммоль/л: 0,5-1 мкг/сут).

После терапии I^{131} или хирургического лечения следует наблюдать за больным в течение **всей его жизни** в связи с развитием гипотиреоза.

6) Индикаторы эффективности лечения: см пункт 3.6.

7) ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Нурбекова Акмарал Асыловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 РГП на ПХВ «Казахский национальны й медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».
2) Раисова Айгуль Муратовна – кандидат медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней».
3) Таубалдиева Жаннат Сатыбаевна – кандидат медицинских наук, руководитель отдела эндокринных нарушений АО «Национальный научно-медицинский центр».
4) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени М. Оспанова».

7.1 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

1) **Рецензенты:** Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Председатель РОО «Ассоциации врачей-эндокринологов Казахстана».

7.2 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.3 Список использованной литературы:

1) 1. Douglas S. Ross, Henry B. Burch, David S. Cooper, M. Carol Greenlee, Peter Laurberg, Ana Luiza Maia, Scott A. Rivkees, Mary Samuels, Julie Ann Sosa, Marius N. Stan,and Martin A. Walter. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis, 2016. THYROID, Volume 26, Number 10, 2016, P. 1369-1421.

2) A 2011 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease. Henry B. Burch, Kennet D. Burman, David Cooper. J. Clin. Endocrinol. Metab., December 2012, 97(12):4549–4558.

3) Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. «ГЭОТАР», Москва, 2009, с.36-51.

4) Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом, Москва, 2014 г.

5) Эндокринология, Национальное руководство под редакцией И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко. «ГЭОТАР», Москва, 2013, с. 345-375.

6) Газизова Д.О.,Васичкин С.В., Харкенен П.О., Фомин Д.К., Чупина Л.П. Тиреотоксический криз. Редкие проявления и трудности своевременной диагностики. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2015, том 11, №1 стр 59-67.