

Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт

**СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ СИНДРОМА ТИРЕОТОКСИКОЗА**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Изложены современные рекомендации, основанные на предложениях Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике, мониторингу и выбору оптимального метода лечения гипертиреоза и тиреотоксикоза.

Проводится анализ особенностей выбора тиреостатической терапии, тиреоидэктомии или радиоiodтерапии. Определяется тактика медикаментозной терапии, выбор тиреостатического препарата, длительность лечения. Подробно, с авторскими комментариями, анализируется мониторинг при использовании различных методов лечения.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, гипертиреоз, тиреостатическая терапия.

N. V. Karlovich, T. V. Mokhort

MODERN GUIDELINES ON MANAGEMENT OF THE THYROTOXICOSIS SYNDROME

The modern recommendations based on Guidelines of American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists offers on diagnostics, monitoring and choice of an optimum treatment method of hyperthyroidism and a thyrotoxicosis are stated. The analysis of features of a choice of antithyroid drugs, thyroidectomy or radioiodine therapy is carried out. Tactics of drugs therapy, choice of a antithyroid drug, treatment duration is defined. Monitoring when using various methods of treatment is in detail analyzed with authors comments.

Key words: hyperthyroidism, thyrotoxicosis, antithyroid drugs.

Проблема диагностики и лечения синдрома тиреотоксикоза (Т) является актуальной, что обусловлено распространенностью данной патологии, многообразием клинических проявлений заболевания, и особенностями тактики лечения в зависимости от этиологии Т.

В 2011 году были опубликованы Клинические рекомендации Американской Тиреоидной Ассоциации и Американской Ассоциации Клинических Эндокринологов, в которых систематизировано, подробно и доказательно изложены современные представления о диагностике и лечении заболеваний, протекающих с Т. Важно, что в создании рекомендаций принимали участие не только американские, но и европейские эксперты, т. е. представленные рекомендации не узкоспецифичны для США, а отражают мировые представления об организации оказания медицинской помощи этой категории пациентов. В данной публикации нами выполнен краткий обзор вышеуказанных рекомендаций.

Выявление тиреотоксикоза возможно при обращении пациента с типичным симптомокомплексом или после выполнения оценки функции щитовидной железы (ЩЖ). Лабораторные исследования, необходимые для подтверждения Т, включают оценку ТТГ, свободных фракций Т4 и Т3. При выявлении Т обязательным является проведение ультразвукографии шеи.

После выявления Т рекомендуется определить его этиологию и степень тяжести. Причины Т можно разделить на 4 группы: 1) Болезнь Грейвса (БГ) – наиболее частая причина; 2) функциональная автономия ЩЖ (токсическая аденома и многоузловой токсический зоб); 3) тиреоидиты (аутоиммунный, послеродовой, медикаментозный, подострый и др.); 4) редкие формы Т (хориоэпителиома, ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза, Struma ovarii).

Уверенно о БГ можно говорить при выявлении Т умеренной или тяжелой степени; диффузного зоба, симметричного, гипозоногенного с признаками гипертансуляризации на УЗИ, без узловых образований; высокого св. Т₄ (>50пмоль/л) и супрессированного ТТГ;

признаков орбитопатии Грейвса. В остальных случаях показана дифференциальная диагностика с использованием сцинтиграфии ЩЖ, оценки уровней анти-тиреоидных антител (к рецептору ТТГ и к тиреоидной пероксидазе), данных анамнеза (динамика развития симптомокомплекса, прием медикаментов, беременности, роды и т. д.) и результатов динамического наблюдения. Следует отметить, что в Республике Беларусь, крайне редко диагностируются трофобластические заболевания, ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза, послеродовой тиреоидит. Вместе с тем продолжается гипердиагностика аутоиммунного тиреоидита.

Важно понимать, что сцинтиграфия ЩЖ – это не факультативный, а облигатный метод исследования в случаях, когда клинические проявления заболевания не позволяют уверенно диагностировать БГ, особенно при выявлении узловых образований ЩЖ.

При клинически выраженном и тяжелом Т всем пациентам показано назначение β-адреноблокаторов. При субклиническом и малосимптомном заболевании эти препараты назначаются: 1) пожилым пациентам, 2) имеющим сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, 3) при частоте сердечных сокращений в покое более 90 ударов в минуту.

Пациентам с БГ показаны в качестве методов выбора терапия ¹³¹I, анти-тиреоидные (тирестатические) препараты, либо тиреоидэктомия (ТЭ), используемые более 60 лет, так как до настоящего времени других эффективных методов не разработано. В таблице приведены аргументы, позволяющие провести выбор метода лечения.

При выборе метода лечения необходимо учитывать противопоказания. ТТ противопоказана при установленных побочных эффектах (аллергия, гепатопатия, агранулоцитоз). РИТ не может быть рекомендована при беременности, в том числе планируемой в течение ближайших 6 месяцев, лактации, сопутствующем раке ЩЖ или подозрении на его наличие и невозможности пациента соблюдать нормы радиационной безопасности. Противопоказаниями для ТЭ являются тяжелая сопутствующая патология с сердечно-

□ В помощь практикующему врачу

Аргументы «За»	«Против»
Тиреостатическая терапия (ТТ)	
<ul style="list-style-type: none"> – Хороший прогноз достижения ремиссии (женский пол, Т умеренной степени тяжести, маленький зоб, низкий уровень АТ-рТТГ) – Пожилые с увеличивающей хирургический риск сопутствующей патологией, или с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни – Оперированная ЩЖ – Отсутствие возможности другого лечения – Умеренная и тяжелая орбитопатия Грейвса 	<ul style="list-style-type: none"> – Необходимость длительного приема (12–18 месяцев) – Возможные побочные эффекты – Вероятность достижения ремиссии 20–30% – Необходимость длительного мониторинга после достижения ремиссии в связи с риском рецидива
Радиойодтерапия (РЙТ)	
<ul style="list-style-type: none"> – Противопоказания для тиреостатиков – Оперированная ЩЖ – Сопутствующая патология, увеличивающая хирургический риск – Отсутствие возможности хирургического лечения – Планируемая через 6 и более месяцев беременность 	<ul style="list-style-type: none"> – Потенциальное развитие или ухудшение течения орбитопатии Грейвса – Необходимость постоянного приема левотироксина – Необходимость соблюдения во время лечения норм радиационной безопасности – Эффект развивается не сразу – Планировать беременность можно не ранее чем через 6 мес.
Хирургическое лечение: тиреоидэктомия (ТЭ)	
<ul style="list-style-type: none"> – Большой зоб (> 80 см³), или симптомы компрессии – Относительно низкий захват ¹³¹I – Подозрение на рак ЩЖ – Большие нефункционирующие или гипофункциональные узлы ЩЖ – Сопутствующий гиперпаратиреоз, требующий хирургического лечения – Планируемая менее чем через 6 месяцев беременность, особенно в случае высокого уровня АТ-рТТГ – Умеренная и тяжелая орбитопатия Грейвса 	<ul style="list-style-type: none"> – Риск хирургических осложнений – Необходимость постоянного приема левотироксина

сосудистой, дыхательной недостаточностью, терминальные онкологические заболевания и др.

При выборе в качестве первичного метода лечения БГ тиреостатической медикаментозной терапии препаратом первого выбора является тиамазол. Предпочтение пропилтиоурацилу может быть отдано при развитии тиреотоксического криза или развитии побочных эффектов на тиамазол, а также в 1 триместре беременности.

До начала ТТ пациента необходимо проинформировать об основных возможных побочных эффектах тиреостатиков: аллергия, лейкопения, гепатотоксичность, их симптомах. Пациент должен получить рекомендацию без промедления обратиться к лечащему врачу и немедленно прекратить прием ТТ в случае появления зудящей сыпи, желтухи, ахолического кала, потемнения мочи, артралгии, боли в животе, тошноты, усталости, лихорадки, фарингита (боли в горле). Перед началом ТТ рекомендуется определить исходную развернутую гемограмму с оценкой формулы, а также оценить уровни билирубина и трансаминаз крови. Абсолютным противопоказанием для ТТ является число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^6/\text{л}$ или повышение трансаминаз в 5 раз и более. У всех пациентов, получающих ТТ, при фебрильных состояниях и при фарингите должны определяться уровень лейкоцитов и лейкоцитарная формула. Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов не рекомендуется, так как доказана его неэффективность в плане выявления

агранулоцитоза, а легкие лейкопенические реакции на тиреостатиках возникают не редко, но они почти всегда транзиторны. *Контроль количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в национальных протоколах предусмотрен существенно чаще. При этом пациенты, как правило, не получают все необходимую информацию о возможных негативных последствиях приема ТТ.*

При возникновении незначительных кожных реакций возможно дополнительное назначение антигистаминных препаратов без прекращения ТТ. При выявлении стойких побочных эффектов ТТ необходимо отменить тиреостатик и направить пациента на хирургическое лечение или РЙТ или перевести его на другое анти тиреоидное средство, если терапия РЙТ или операция пока не показаны. При развитии тяжелых аллергических реакций, назначение другого препарата не рекомендуется.

Частота развития гепатоцеллюлярной недостаточности на фоне применения пропилтиоурацила не меньше, а по некоторым данным даже больше, чем при применении тиамазола. Кроме того, не менее чем в половине случаев, при переводе причине аллергии пациента с тиамазола на пропилтиоурацил (или наоборот), аллергические реакции сохраняются. *Таким образом, «мечты» о безопасности незарегистрированного в Беларуси пропилтиоурацила оказываются бесплодными!*

Медикаментозная тиреостатическая терапия БГ должна продолжаться до 12–18 месяцев, после чего она постепенно отменяется при достижении нормаль-

ного уровня ТТГ. Допускается в исключительных случаях более длительная терапия небольшими дозами тиамазола, с позиции относительной безопасности такой терапии, но не потенциальной эффективности.

Контроль тиреоидного статуса проводят по уровню св. Т₄: через 4 недели от начала лечения, далее – 1 раз в 4–8 недель, а после достижения эутиреоза и снижения дозы до поддерживающей 1 раз в 2–3 месяца. ТТГ необходимо контролировать 1 раз в 2–3 месяца. Перед отменой ТТ желателен, но не обязательно, определение уровня АТ-рТТГ, т. к. это помогает прогнозировать исход лечения: вероятность стойкой ремиссии выше у пациентов с низким уровнем АТ-рТТГ. После отмены лечения функцию ЩЖ контролируют каждые 1–3 месяца в течение 1 года. Оценка ремиссии БГ проводится ретроспективно, по сохранению нормальных уровней ТТГ, св. Т₄ в течение 1 года после отмены ТТ. Частота медикаментозной ремиссии составляет от 20–30% (США), до 50–60% (Европа, Япония). Более высокий процент ремиссии отмечается при небольших размерах зоба, легком течении Т и негативных АТ-рТТГ. Ухудшают прогноз ремиссии мужской пол, курение, зоб >80 см³, персистенция АТ-рТТГ, гиперваскуляризации ЩЖ при сонографии.

До настоящего времени на консультации обращаются пациенты, получающие тиреостатики Т₃ и более лет (даже 8–11 лет)!!! Даже если это самолечение, следует прилагать все усилия для убеждения пациента в необходимости радикального лечения!

Если в качестве метода лечения Т выбрана радио-йодтерапия, до ее назначения пациенты с БГ, находящиеся в группе риска по развитию осложнений Т из-за его утяжеления в ходе РЙТ (с выраженной симптоматикой и уровнем св. Т₄, превышающем нормальный в 2–3 раза) должны получать β-адреноблокаторы. Также оправдано продолжение у них лечения тиамазолом. ТТ рекомендуется прервать за 3–5 дней до приема ¹³¹I и возобновить через 3–7 дней после с последующим снижением дозы до отмены при развитии полного эффекта РЙТ (обычно через 2–6 месяцев). Медикаментозное лечение любого сопутствующего заболевания должно быть оптимизировано перед РЙТ, а необходимая для достижения у пациента гипотиреоза доза (активность) ¹³¹I должна быть назначена однократно (обычно 10–15 мКи). У пациенток детородного возраста за 48 часов до процедуры РЙТ необходимо провести тест для исключения беременности. Последующее наблюдение в течение первых 1–2 месяцев после РЙТ должно включать определение уровней св. Т₄ и общ. Т₃. При сохранении Т наблюдение следует продолжить с интервалом 4–6 недель. В случае, если Т сохраняется через 6 месяцев после РЙТ или имеется лишь минимальный ответ через 3 месяца после терапии, рекомендуется повторное лечение.

При выборе в качестве лечебной тактики хирургического лечения обязательно предварительное достижение эутиреоидного состояния на фоне ТТ. Йодид калия может быть назначен непосредственно в пре-

доперационном периоде (р-р Люголя по 5–7 капель 3 раза в день в течение 10 дней до ТЭ), но это факультативная рекомендация, так как отсутствуют данные о меньшем числе осложнений на фоне такой подготовки, по сравнению с ТЭ без применения йода. В исключительных случаях, когда невозможно достигнуть эутиреоза перед проведением ТЭ (аллергия на ТТ) и существует необходимость в её срочном проведении, пациенту следует назначить β-адреноблокаторы и йодид калия непосредственно в предоперационном периоде. В такой ситуации важно провести ТЭ сразу после достижения пациентом состояния, близкого к эутиреоидному (по уровню Т₄ и Т₃), при несоблюдении этого условия можно ожидать «прорыв блокады» с возможным усугублением Т и развитием тиреотоксического криза. Альтернативным методом подготовки к ТЭ является плазмаферез, проведение которого не вполне оправдано с экономических позиций.

Согласно международным рекомендациям практически не бывает ситуаций неэффективности ТТ, если тиреостатик адекватно дозируется. В отечественной практике мы зачастую сталкиваемся с «резистентностью» к тиреостатикам, что может быть следствием отсутствия комплаентности пациентов или отсутствием рационального титрования дозы. Еще одной «особенностью» отечественного подхода к оценке компенсации Т перед хирургическим лечением является игнорирование того факта, что супрессия ТТГ может сохраняться достаточно длительное время после достижения компенсации Т по уровню тиреоидных периферических гормонов!

Методом выбора хирургического лечения Т при БГ и многоузловом токсическом зобе являются предельно-субтотальная или тотальная ТЭ, отличающиеся по технике проведения, но с функциональной точки зрения – исходом обеих методов является гипотиреоз. Авторы рекомендаций подчеркивают, что в случае выбора ТЭ в качестве лечения БГ, пациент должен быть направлен к специализированному хирургу, владеющему техникой ТЭ (в оригинале такой хирург обозначен как «high-volume surgeon»).

После предельно-субтотальной или тотальной ТЭ необходимо начать приём левотироксина в суточной дозе из расчета 1,7 мкг/кг с оценкой уровня ТТГ через 6–8 недель после операции. В ситуации, если пациенту выполнена частичная резекция ЩЖ, прогнозирование функции ЩЖ невозможно. В послеоперационном периоде рекомендуется определение уровня кальция, и, при необходимости, назначение дополнительно препаратов кальция и витамина Д. Вероятность развития транзиторной гипокальциемии после ТЭ составляет около 20%, при этом в большинстве случаев она остается бессимптомной и незамеченной, если среди прооперированных пациентов не проводится скрининговое определение уровня кальция. Вероятность развития стойкого гипопаратиреоза при хирургическом лечении БГ составляет менее 2%, а травмы возвратного нерва – менее 1%.

□ В помощь практикующему врачу

При лечении функциональной автономии ЩЖ (токсическая аденома, многоузловой токсический зоб) методами выбора являются хирургическое лечение или РЙТ, поскольку доказана неэффективность применения медикаментозной тиреостатической терапии. Если у пациента с БГ выявлено сопутствующее узловое образование в ЩЖ, тактика диагностики и лечения не отличается от таковых, изложенных в действующих клинических рекомендациях по узловому зобу.

Литература

1. *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. – Vol. 21.*

Поступила 27.01.2014 г.