

Это были первые рекомендации, выпущенные ассоциацией, и сам формат рекомендаций был непривычен для практического врача.

Следует обратить внимание, что в этих рекомендациях еще отсутствует столь привычная для нас сегодня система градаций уровней доказательности. Безусловно, примером успешного использования рекомендаций явилось именно то, что на сегодня аутоиммунный тиреоидит перестал быть неким «пугалом» для врачей и больных, практически исчезли неоправданные пункционные биопсии при диффузных зобах.

Что изменило время в этих рекомендациях? Нужна ли их переработка?

РАЭ запланировало переработку этих рекомендаций в течение ближайших лет, с акцентом на течение беременности при наличии антител к тиропероксидазе, роли антител в течении сопутствующих заболеваний (например, узлового коллоидного зоба и рака железы) и описании особых форм аутоиммунного тиреоидита в составе IgG4-ассоциированных заболеваний.

*Директор Института клинической эндокринологии
Эндокринологического научного центра, академик
Г.А. Мельниченко*

Узловой зоб

Цель рекомендаций

Суммировать мнения экспертов РАЭ по ключевым и **наиболее принципиальным аспектам** проблемы узлового зоба применительно к клинической практике и разработать **базовые** рекомендации по его диагностике и лечению.

Ограничения рекомендаций

Представленные рекомендации не претендуют на систематическое изложение всех аспектов диагностики и лечения узлового зоба и **не призваны заменить руководства по различным медицинским дисциплинам**. В реальной клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, в связи с чем окончательное решение в отношении конкретного пациента и ответственность за него возлагаются на лечащего врача.

Представленные рекомендации посвящены преимущественно диагностике и лечению узлового (многоузлового) **эутиреоидного коллоидного в разной степени пролиферирующего зоба** у взрослых лиц (старше 18 лет) и являются согласованным мнением разработавших их экспертов РАЭ. Узловой/многоузловой токсический зоб, опухоли (злокачественные и доброкачественные), а также другие заболевания, которые могут проявляться узловыми образованиями ЩЖ, обсуждаются преимущественно в контексте дифференциальной диагностики. Рекомендации

также не затрагивают особенностей диагностики и лечения узлового зоба у детей и подростков.

Определение

Узловой зоб — собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования ЩЖ, выявляемые с помощью пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики (чаще всего — ультразвукового исследования — УЗИ). Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в ЩЖ двух и более узловых образований. Наиболее частым заболеванием (около 90%), протекающим с формированием узловых образований (узлов) ЩЖ, является коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб, который по морфологии **не** относится к опухолям ЩЖ. Патологическое и прогностическое значение узлового зоба сводится к следующему:

- относительно небольшому риску того, что узловое образование является злокачественной опухолью ЩЖ (2–5%); среди злокачественных опухолей ЩЖ чаще всего (более 90%) встречается высокодифференцированный рак (папиллярный, фолликулярный);
- относительно небольшому риску значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта;
- более существенному риску развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза (особенно в регионах с сохраняющимся дефицитом йода в питании) спустя многие годы после его формирования.

Таким образом, основными направлениями диагностики и дальнейшего наблюдения пациентов с узловым зобом являются: исключение злокачественной опухоли ЩЖ, а также диагностика и определение риска развития декомпенсации функциональной автономии ЩЖ, компрессионного синдрома и косметического дефекта.

Диагностика

Физикальное обследование

Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация ЩЖ. Алгоритм обследования пациентов с пальпируемыми узловыми образованиями (см. ниже) представляется наиболее разработанным. Патологическое значение случайно выявленных при УЗИ непальпируемых образований («фокальных зон», «зобных изменений», кальцинатов и прочих эхографических феноменов) небольшого размера (менее 1 см в диаметре) сомнительно, а алгоритм обследования таких пациентов остается предметом дискуссии. При обнаружении пальпируемого узлового образования ЩЖ показано дальнейшее обследование, направленное на его морфологическую диагностику и оценку функции ЩЖ.

Лабораторное исследование

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показана оценка уровня ТТГ высокочувствительным методом. При обнаружении сниженного уровня ТТГ дополнительно проводится определение уровня свободного T_4 и свободного трийодтиронина (T_3), при обнаружении повышенного ТТГ — уровня свободного T_4 . Определение уровня тиреоглобулина, а также антител к ЩЖ в диагностическом поиске при узловом зобе не целесообразно.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы

УЗИ является самым распространенным методом визуализации ЩЖ. Показанием для УЗИ ЩЖ является подозрение на любую ее патологию, высказанное на основании жалоб пациента, данных пальпации и/или гормонального исследования. УЗИ не является скрининговым методом и не показано при отсутствии других данных за патологию ЩЖ. Это связано с крайне низкой экономической эффективностью такого рода исследований, высокой вероятностью обнаружения клинически незначимых эхографических изменений ЩЖ, выявление, а затем уточнение природы которых приводит к неоправданной психологической травме для пациента. Протокол УЗИ должен содержать информацию о топографии ЩЖ, размерах (линейных и объеме), структуре, очаговых изменениях и объемных образованиях с описанием их расположения, размеров и эхо-структуры, а также описание размеров и эхо-структуры регионарных лимфатических узлов. Заключение протокола УЗИ не тождественно клиническому и/или морфологическому диагнозам, формулируется с учетом общепринятых классификаций и терминов.

Воспроизводимость УЗИ ЩЖ не высока: вариабельность результатов при обследовании одного и того же пациента разными исследователями составляет 10–30%. Информативность и воспроизводимость метода значительно зависят от класса используемой аппаратуры и квалификации врача.

Радиоизотопное сканирование

Для рутинной скинтиграфии ЩЖ наиболее целесообразно использование ^{99m}Tc . При обследовании пациентов с узловым зобом основной целью скинтиграфии ЩЖ является диагностика функциональной автономии ЩЖ. Следует принимать во внимание, что наибольший риск наличия функциональной автономии (как компенсированной, так и декомпенсированной) имеют пожилые пациенты с многоузловым зобом. Диагностическое значение скинтиграфии ЩЖ может быть охарактеризовано следующим образом:

- неинформативна для первичной диагностики узлового зоба (для обнаружения узлов и оценки их размеров) и не является конкурирующим с УЗИ методом исследования для верификации пальпируемых образований ЩЖ;

- неинформативна для диагностики рака ЩЖ (РЩЖ); не является конкурирующим с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) ЩЖ методом исследования;
- метод признан наиболее чувствительным для диагностики и дифференциальной диагностики функциональной автономии ЩЖ и дифференциальной диагностики патогенетических вариантов тиреотоксикоза (истинный, деструктивный, искусственный);
- пригоден для диагностики загрудинного зоба, эктопированной ткани ЩЖ и метастазов высокодифференцированного РЩЖ.

Основными показаниями для проведения сцинтиграфии ЩЖ у пациентов с узловым зобом являются:

- сниженный уровень ТТГ (дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом);
- подозрение на компенсированную (на фоне нормального уровня ТТГ) функциональную автономию ЩЖ; основной группой риска в этом плане являются пациенты пожилого и среднего возраста.

Еще более чувствительным методом диагностики компенсированной функциональной автономии ЩЖ является супрессивная сцинтиграфия ЩЖ (на фоне супрессии ТТГ препаратами тиреоидных гормонов). Ее протокол и показания остаются предметом дискуссии.

Магнитно-резонансная и компьютерная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) обладают весьма низкой информативностью в диагностике узлового зоба, при весьма значительной стоимости. Показания к их проведению могут быть ограничены отдельными случаями загрудинного зоба и распространенными формами рака ЩЖ.

Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы

ТАБ ЩЖ является методом прямой морфологической (цитологической) диагностики при узловом зобе и позволяет провести дифференциальный диагноз заболеваний, проявляющихся узловым зобом, и исключить злокачественную патологию ЩЖ. По данным многочисленных исследований чувствительность ТАБ в выявлении рака составляет 70–98% (в среднем около 80%), а специфичность — 70–100% (в среднем 92%). В некоторых случаях цитологическое исследование не является окончательным (так называемые промежуточные, неопределенные или подозрительные на злокачественные аспираты). На основании данных ТАБ, как правило, невозможно отличить высокодифференцированный фолликулярный рак (из А- или В-клеток, так называемый гюртле-клеточный рак) от аденомы, поэтому предлагается формулировать цитологическое заключение так: фолликулярная опухоль (неоплазия) из А или В-клеток и считать их подозрительными на злокачественные (промежуточными, неопределенными), т.е. рекомендовать хирургическое вмешательство со срочным гистологическим исследованием. Редко в эту группу попадают аспираты, подозрительные на папиллярный рак.

Преимущества и недостатки технических вариантов проведения ТАБ продолжают обсуждаться, тем не менее контроль УЗИ позволяет существенно увеличить информативность ТАБ, особенно, когда речь идет об узловых образованиях с кистозным компонентом (10–25% всех узлов ЩЖ) и при решении вопроса о пункции наиболее подозрительного в отношении рака узла при многоузловом зобе. В специализированных центрах доля неинформативных пункций при узловом зобе составляет около 5–10%. Показаниями для проведения ТАБ в рамках диагностики узлового зоба являются:

- узловые образования ЩЖ, равные или превышающие в диаметре 1 см (выявленные при пальпации и/или УЗИ);
- проведение ТАБ при случайно выявленных образованиях меньшего размера целесообразно только при подозрении на злокачественную опухоль ЩЖ по данным УЗИ при условии технической возможности выполнить пункцию под контролем УЗИ;
- клинически значимое увеличение ранее выявленного узлового образования ЩЖ при динамическом наблюдении; ТАБ сама по себе не является методом динамического наблюдения при узловом зобе и при отсутствии прогрессирующего роста последнего периодическое проведение ТАБ не показано.

Заключение морфолога должно содержать описательную часть и цитологический диагноз, который позволит клиницисту принять соответствующее решение. Наиболее эффективно в этом плане использование стандартных заключений, которые широко используются в литературе и на основании которых разработана детальная тактика лечения и наблюдения пациентов. Среди стандартных заключений по результатам цитологического исследования материала, полученного при ТАБ ЩЖ, могут быть рекомендованы следующие:

- неопухолевые заболевания ЩЖ:
 - ✧ коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб;
 - ✧ АИТ;
 - ✧ подострый (гранулематозный) тиреоидит;
 - ✧ злокачественные опухоли;
 - ✧ папиллярная карцинома;
 - ✧ медулярная карцинома;
 - ✧ анапластическая карцинома;
 - ✧ лимфома;
 - ✧ метастазы экстратиреоидной опухоли в ЩЖ;
- подозрительные на злокачественные (предположительные или промежуточные):
 - ✧ фолликулярная неоплазия;
 - ✧ неоплазия из клеток Гюртле–Ашкенази.

Использование неизвестных широкому кругу клиницистов-эндокринологов формулировок, заключений, содержащих одну только описательную часть, а также заключений без конкретного цитологического диагноза («атипичных клеток не обнаружено», «данных за рак нет»

и т.п.) существенно затрудняет постановку клинического диагноза и, как правило, требует пересмотра препаратов или повторной ТАБ. Любые описательные ответы результатов цитологического обследования рассматриваются как неинформативные.

Лечение и наблюдение

Опухоли щитовидной железы и предположительные (промежуточные) диагнозы

Установление диагноза *злокачественной опухоли ЩЖ* в подавляющем большинстве случаев диктует необходимость оперативного лечения. В ситуации наиболее часто встречающихся высокодифференцированных злокачественных опухолей ЩЖ (папиллярный и фолликулярный рак) наиболее стандартный лечебный подход подразумевает **тиреоидэктомию** с центральной шейной лимфаденэктомией (при верифицированных метастазах в боковых треугольниках шеи — с футлярно-фасциальной лимфодиссекцией) **с последующей терапией** ¹³¹I и пожизненным динамическим наблюдением на фоне заместительной-супрессивной терапии препаратами тиреоидных гормонов. Оперативное лечение целесообразно проводить в учреждениях, специализирующихся на хирургическом лечении патологии ЩЖ.

Поскольку цитологическое исследование аспирата ЩЖ, как правило, не позволяет дифференцировать доброкачественную фолликулярную аденому от высокодифференцированного рака ЩЖ (гюртле-клеточную аденому от рака из клеток Гюртле), в этой ситуации пациенту показано оперативное лечение. Объем операции подразумевает удаление пораженной доли ЩЖ со срочным гистологическим исследованием. При выявлении РЩЖ удаляется оставшаяся доля ЩЖ, при выявлении аденомы объем операции не расширяется. По данным гистологического исследования 70–90% фолликулярных неоплазий оказываются доброкачественными опухолями.

Коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб

При выборе тактики в отношении пациентов с цитологически подтвержденным диагнозом узлового (многоузлового) коллоидного пролиферирующего зоба следует исходить из трех описанных выше (*пункт III*) потенциально неблагоприятных последствий этого заболевания. В связи с этим, учитывая, что подавляющее большинство коллоидных пролиферирующих узловых образований, без нарушения функции ЩЖ, имеют небольшой размер, не представляющий угрозу компрессии или косметическую проблему, их патологическое значение для организма зачастую сомнительно. Особенно это касается мелких, случайно выявленных узлов. Таким образом, при выявлении узлового (многоузлового) пролиферирующего зоба активное медикаментозное и, тем более, инва-

зивное вмешательство (операция, склеротерапия и т.д.) в большинстве случаев не является обязательным.

Динамическое наблюдение

Динамическое наблюдение является предпочтительной тактикой при узловом (многоузловом) коллоидном пролиферирующем зобе небольшого размера без нарушения функции ЩЖ, поскольку на сегодняшний день отсутствуют данные с высоким уровнем доказательности, что в этой ситуации активное хирургическое или медикаментозное вмешательство имеет очевидное преимущество в плане увеличения продолжительности и повышения качества жизни пациентов. Динамическое наблюдение подразумевает периодическую оценку функции ЩЖ (определение уровня ТТГ) и размеров узловых образований (УЗИ). При отсутствии увеличения размера узловых образований в проведении повторных ТАБ необходимости, как правило, нет. В целом следует иметь в виду, что постепенный, медленный рост характерен (но не обязателен) для большинства случаев коллоидного пролиферирующего зоба и сам по себе он еще не свидетельствует о злокачественности узлового образования.

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов, целью которой является подавление секреции ТТГ, эффективна в плане уменьшения объема ЩЖ (при диффузном зобе). В отдельных случаях на ее фоне происходит уменьшение размера узловых образований. Вопреки отсутствию данных об улучшении общего прогноза для пациента, супрессивная терапия при узловом зобе имеет своих сторонников. В случае принятия решения о ее назначении следует иметь в виду следующие ограничения:

- целесообразность назначения доз левотироксина натрия, которые не приводят к подавлению продукции ТТГ, сомнительна;
- супрессивная терапия небезопасна как минимум для отдельных групп пациентов в плане развития остеопении и сердечно-сосудистой патологии;
- супрессивная терапия противопоказана при наличии сопутствующей кардиальной патологии и остеопороза;
- целесообразность и безопасность постоянного приема супрессивных доз препаратов тиреоидных гормонов сомнительна.

Оперативное лечение

Оперативное лечение при узловом (многоузловом) эутиреоидном коллоидном пролиферирующем зобе показано в случае:

- узлового (многоузлового) зоба с имеющимися признаками компрессии окружающих органов и/или косметическим дефектом;
- узлового (многоузлового) зоба при наличии декомпенсированной функциональной автономии ЩЖ (токсический зоб) или при высоком риске ее декомпенсации.

Объем оперативного вмешательства при узловом (многоузловом) зобе является предметом продолжающихся дискуссий, тем не менее следует

отметить, что целесообразность проведения органосохраняющих операций в случае изменения в обеих долях ЩЖ сомнительна и не оправдана патогенетически.

Терапия радиоактивным ^{131}I

Терапия радиоактивным ^{131}I является альтернативой оперативному лечению и может назначаться по тем же показаниям. Даже однократное назначение адекватной дозы ^{131}I сопровождается редукцией зоба на 30–80% от его исходного объема. При функциональной автономии ЩЖ (компенсированной и декомпенсированной) терапию ^{131}I следует признать методом выбора, однако ее использование пока ограничено техническими возможностями и недостаточным количеством профильных учреждений.

Альтернативные методы лечения

Такие методы лечения, как алкогольная абляция (введение абсолютного этанола в ткань узла) и другие виды малоинвазивной деструкции узловых образований ЩЖ, еще не получили исчерпывающей оценки в многолетних проспективных исследованиях. Эти методы являются предметом дальнейшего изучения и в перспективе, в отдельных случаях, могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению исключительно узлового коллоидного зоба.

Комментарий к клиническим рекомендациям по узловому зобу

Именно эти рекомендации и помогли нашим врачам сделать намного более эффективной работу с пациентами с узловым зобом, минимизируя как риск ненужных операций, так и опасность гиподиагностики рака. Тем не менее данный консенсус наиболее нуждается в обновлении, и мы предлагаем комментарий от д-ра мед. наук Д.Г. Бельцевича и д-ра мед. наук В.Э. Ванушко к существующим рекомендациям, которые лягут в основу проекта новых рекомендаций, запланированных на 2016 г.

(автор комментария Г.А. Мельниченко).

Современные аспекты диагностики узлового зоба

(в рамках открытия дискуссии по пересмотру российских клинических рекомендаций по диагностике узлового зоба)

С момента принятия первых российских согласительных клинических рекомендаций по диагностике узлового зоба прошло много времени, за которое накопилось достаточное количество нерешенных задач и противоречий.

Среди них следующие.

■ Показания к первичному УЗИ ЩЖ.

■ Показания к первичной ТАБ.

✧ Какова зависимость показаний к ТАБ от размера опухоли, ультразвуковой семиотики (УЗ-семиотики) узла ЩЖ и шейных лимфатических узлов, иных факторов риска?

✧ Каким образом на основании УЗ-семиотики формировать показания к ТАБ?

- ✧ В каких случаях необходимо расширение или сужение показаний к пункции ЩЖ?
- ✧ Каковы показания к биохимическому исследованию смыва из пункционной иглы?
- Каким образом интерпретировать описательные ответы цитологического исследования?
- Необходимость унифицированного цитологического заключения, сформированного по принципу «цитологическое заключение → четкая рекомендация».
- Необходимость определения кальцитонина пациентам с узловым зобом (опухолями ЩЖ)?
- Каковы показания к наблюдению узлового зоба с доброкачественным цитологическим заключением?

Крайне противоречивы суждения о необходимости выполнения первичного УЗИ всем пациентам. В большинстве стран методом скрининга заболеваний ЩЖ является сбор жалоб, анамнеза и пальпация ЩЖ, а не УЗИ. Однако, в связи с активным развитием коммерческой медицины, УЗИ в большинстве медицинских центров используется как скрининговый метод. Это, в свою очередь, привело к выявлению огромного количества непальпируемых инциденталом ЩЖ. Таким образом, с одной стороны, увеличилась выявляемость как микрокарцином (т.е. РЩЖ менее 1 см), так и фолликулярных образований и, соответственно, увеличилось количество операций по поводу ранних стадий дифференцированного рака ЩЖ и фолликулярных аденом (для последних хирургические вмешательства имеют диагностический характер). С другой стороны, увеличение оперативной активности не привело к изменению длительности жизни пациентов с дифференцированным РЩЖ, отрицательно повлияв на ее качество (осложнения оперативного лечения, необходимость наблюдения, заместительной или супрессивной терапии) и увеличив количество финансовых затрат.

Насколько необходимо выявление дифференцированных микрокарцином щитовидных желез? Каково их клиническое значение?

В работах Roti и соавт. (2008), U. Feldt-Rasmussen (2010), E. Mazzaferri (2012) опубликованы данные об аутопсийных исследованиях (24 исследования, 7663 наблюдения), в которых частота выявления микрокарцином составила от 2 до 35% (!) и была обратно пропорциональна толщине среза (срезы варьировали от 2 до 6 мм). Отдаленные метастазы при микрокарциноме составили 0,37% (9313 больных с 1966–2008, Mazzaferri, 2012) смертность составила 0,34%, что сопоставимо с частотой метастазов.

Яркой иллюстрацией «диагностического успеха» в отношении папиллярного рака ЩЖ является анализ «Корейской эпидемии РЩЖ» (Ahn H.S et al., 2014), где показано увеличение выявляемости РЩЖ за счет микрокарцином с 4 в 1993 г. до 70 случаев на 100 000 населения в

2011 г. (в 17,5 раз!) при **абсолютном отсутствии изменений** в показателях смертности.

Установлено, что биологической особенностью папиллярного рака ЩЖ является продолжительное существование групп клеток папиллярной карциномы без клинических проявлений и тенденции к агрессивному росту. Такие группы клеток, получившие название «микрокарциномы» или «окультиный» рак, выявляются у 5–36% людей по сообщениям различных авторов (Эйн К.Б., 2000; Lang W. et al., 1988; Yamamoto Y. et al., 1990). Предполагается, что лишь у 1 из 1500 человек эти клетки реализуют свой потенциал к злокачественному росту (Ito Y., 2003).

Объем оперативного лечения при микрокарциномах без определяемых шейных метастазов является причиной неутрачиваемой дискуссии. Среди аргументов сторонников тиреоидэктомии — мультицентричность поражения у 80%, двустороннее поражение — у 60% пациентов, меньшая частота рецидивов, снижение вероятности повторной операции. Придерживающиеся органосохраняющих объемов хирургии считают, что при РЩЖ низкого риска (микрокарциномах) прогноз длительности жизни благоприятен независимо от объема операции, и, несмотря на высокую частоту мультицентричности, клиническое значение микрокарцином сомнительно, а повторная операция при рецидиве возможна, и, как правило, успешна. В качестве дополнительных аргументов фигурируют вероятность осложнений, возможность и целесообразность проведения РИТ, необходимость пожизненной заместительной терапии и т.д. и т.п. Несмотря на продолжительность дискуссии (около 40 лет), победителей в ней нет, ясно одно: решение этого вопроса лежит в плоскости знания генетических предикторов агрессивности клинического течения дифференцированных форм РЩЖ. В настоящий момент среди кандидатов на эту роль рассматриваются гены *BRAF*, *KRAS*, *RET-PTC* и т.д., однако их значение до конца не изучено. Например, за 15 лет частота встречаемости мутации *BRAF* V600E в папиллярных карциномах увеличилась с 43 до 88%, что не отразилось на агрессивности папиллярного рака ЩЖ (Mathur A., 2011).

Значение ультразвукового исследования

Современная УЗ-аппаратура, накопленный опыт УЗ-семиотики опухолей ЩЖ позволяет высказать предположение об опухолевом росте, начиная с самых малых размеров (от 2–3 мм). Качество УЗ-диагностики напрямую зависит от уровня экспертности специалиста (возможность распознавания подозрительных изменений узла ЩЖ и шейных лимфатических узлов, оценка подвижности голосовых связок). Наболевшей проблемой является унифицированность УЗ-заключения, которое, кроме размера образования и описательных характеристик узла ЩЖ и лимфатических узлов шеи, должно содержать заключение о степени подозрительности образования. В этом отношении трудно переоценить

предложенную в 2009 г. Horvath et al. и модифицированную Kwak et al. в 2011 г. классификацию TIRADS (Thyroid Image Reporting and Data System).

Выделено шесть типов узловых образований ЩЖ (табл. 1).

Таблица 1. Типы узловых образований щитовидной железы

Тип по TIRADS	Оценка	Риск рака ЩЖ
TIRADS 1	Неизменная ЩЖ	Стремится к нулю
TIRADS 2	Доброкачественные изменения	Стремится к нулю
TIRADS 3	Высоковоероятно доброкачественные изменения	<5%
TIRADS 4a	Промежуточно-подозрительные изменения (1 подозрительный признак)	5–10%
TIRADS 4в	Промежуточно-подозрительные изменения (2 признака)	10–80%
TIRADS 4с	Подозрительные изменения (3–4 признака)	10–80%
TIRADS 5	Высокая вероятность рака (5 признаков)	>80%
TIRADS 6	Цитологически подтвержденный рак	>95%

Подозрительные признаки оценивают только в солидных узлах:

- гипоехогенная структура;
- неровный, нечеткий или полициклический контур;
- микрокальцинаты (точечные гиперэхогенные включения);
- преобладание высоты узла над шириной («выше, чем шире»);
- гиперваскуляризация.

Стратификация риска РЩЖ в отношении вышеуказанных признаков в большей степени основана на оценке специфичности, чем чувствительности. В связи с этим наиболее подозрительными в отношении РЩЖ является наличие микрокальцинатов, диспропорция «выше, чем шире», нечеткий/неровный контур узла (табл. 2).

Таблица 2. Диагностическая значимость ультразвуковых признаков в отношении рака щитовидной железы

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %
Микрокальцинаты	44	89
Гипоехогенность	81	53
Солидный	86	18
Отсутствие HALO	66	54
Гиперваскуляризация	62	77
Неровный/нечеткий контур узла	55	79
Диспропорция «выше, чем шире»	48	92

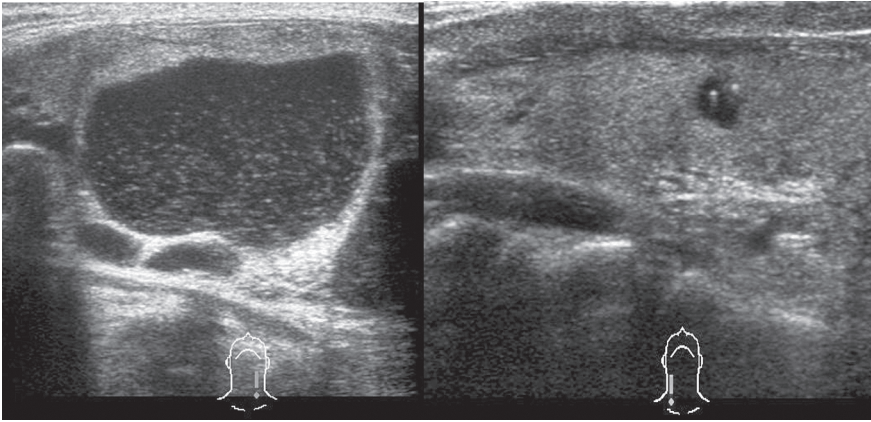


Рис. 1. TIRADS 2: аваскулярный анэхогенный узел с экзогенными включениями (коллоидный узел I типа)

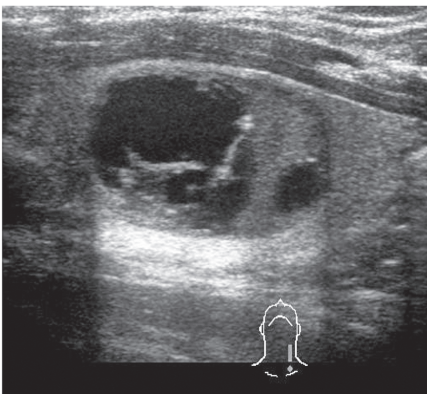
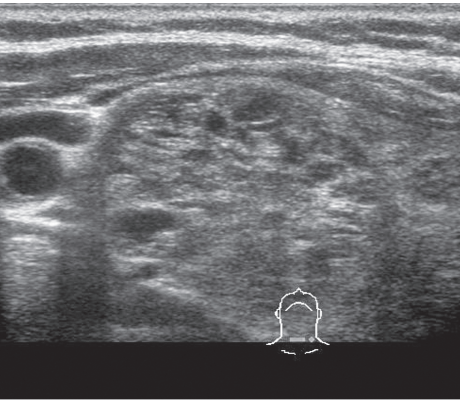


Рис. 2. TIRADS 2: васкулярный гетерозоногенный неинкапсулированный узел с периферическим *halo* (коллоидный узел II типа)

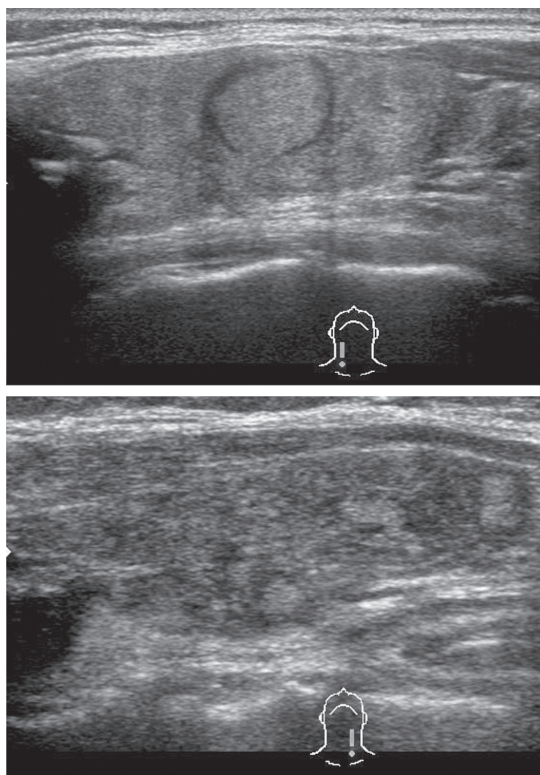


Рис. 3. TIRADS 3: Гипер-изо- или гипозоногенные узлы с частично сформированной капсулой и периферическим кровотоком, обычно на фоне аутоиммунного тиреоидита (так называемые псевдоузлы)

Важнейшим диагностическим этапом УЗИ является исследование регионарных шейных лимфатических узлов. Оценка риска метастазирования в лимфатических узлах в большей степени базируется на высокой специфичности признаков, чем на их чувствительности (табл. 3).

Таблица 3. Диагностическая значимость ультразвуковых признаков в отношении метастатических шейных лимфатических узлов

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %
Длина/ширина <2	46	64
Отсутствие ворот	100	29
Гипозоногенность	39	18
Кистозный компонент	11	100
Гиперэхогенные включения	46	100
Периферическая васкуляризация	86	82

Среди обязательных критериев описания лимфатических узлов шеи необходимо отметить следующие признаки:

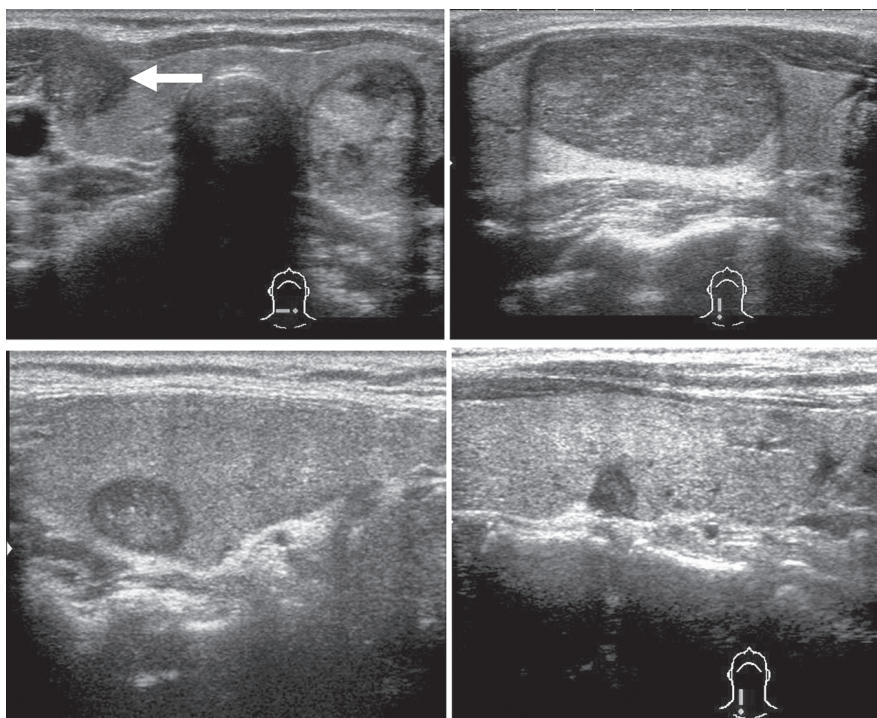


Рис. 4. Различные варианты TIRADS 4-го типа

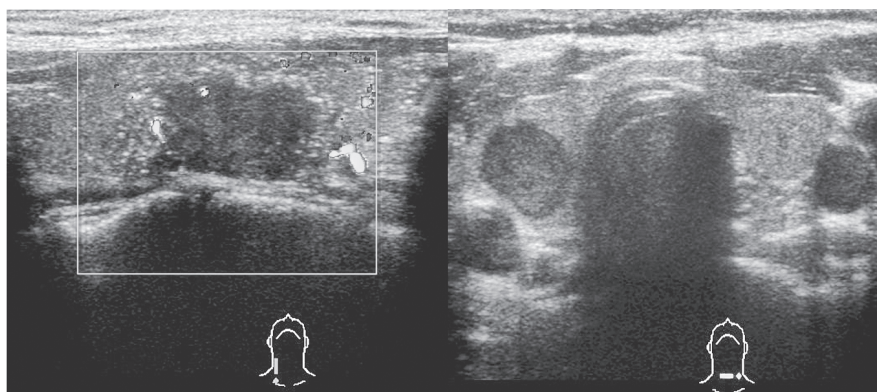


Рис. 5. Различные варианты TIRADS 5-го типа

- размер;
- соотношение длинной и короткой оси;
- экзогенность;
- наличие ворот;
- кистозные изменения;
- гиперэхогенные включения;
- характер васкуляризации (ворота или весь лимфатический узел);
- сходство лимфатических узлов с нормальной тканью ЩЖ.

Определение уровня кальцитонина является обязательным для постановки диагноза «медулярный РЩЖ» (МРЩЖ). В исследованиях Elisei et al. 2004–2013 гг. продемонстрирована крайне низкая чувствительность ТАБ в диагностике медулярных карцином. До 15% узлов МРЩЖ могут иметь семиотику TIRADS 2–4а типа. Чувствительность определения уровня кальцитонина в отношении МРЩЖ составляет не менее 98%! Уровень кальцитонина должен определяться совместно с ТТГ на первом диагностическом этапе до проведения пункционной биопсии. В рекомендациях ЕТА 2013 г. определение кальцитонина рекомендовано всем больным с узловым зобом:

- базальный или стимулированный кальцитонин более 100 пг/мл крайне подозрителен в отношении МРЩЖ;
- базальный кальцитонин от 10 до 60 пг/мл — стимуляционная проба с кальция глюконатом;
- стимулированный кальцитонин менее 60 пг/мл — физиологический ответ;
- стимулированный кальцитонин от 60 до 100 пг/мл — повторное определение через 6–12 мес.

Таким образом, предикторами клинической агрессивности микрокарцином являются:

- повышенный уровень кальцитонина более 100 пг/мл;
- наличие метастазов в лимфатические узлы шеи по данным ТАБ со смывом из иглы на тиреоглобулин или кальцитонин;
- семейный анамнез МРЩЖ;
- предшествующая гемитиреоидэктомия по поводу рака;
- облучение в анамнезе.

В этих случаях необходима ТАБ подозрительных по данным УЗИ узлов менее 1 см в диаметре. В остальных случаях при наличии микрофокусов (даже с крайне подозрительной УЗ-семиотикой) ТАБ приведет к диагностике оккультного рака, оперативное лечение которого можно **осуществлять в любом объеме или не осуществлять вообще**, так как это, как правило, по данным большинства исследований, не оказывает никакого влияния на длительность жизни пациента. Качество же жизни пациента пострадает от возможных осложнений операции, финансовых потерь и из-за психологических проблем так называемого «ракового больного».

Мы предлагаем к обсуждению следующие показания к проведению ТАБ при отсутствии вышеперечисленных признаков клинической агрессивности РЩЖ (табл. 4) и к ведению больных с доброкачественным ответом ТАБ (табл. 5).

Таблица 4. Показания к тонкоигольной аспирационной биопсии при отсутствии предикторов клинической агрессивности рака щитовидной железы

УЗ-семиотика	Оценка риска РЩЖ, %	Показания к ТАБ, см
Высокоподозрительная	70–90	≥1
Промежуточноподозрительная	10–20	≥1
Малоподозрительная	5–10	≥1,5
Крайне низкая степень вероятности	<3	≥2
Доброкачественная	<1 (кистозный узел)	Не показана
ТАБ не показана при узлах менее 1 см!		

Таблица 5. Наблюдение узлов с доброкачественным цитологическим ответом тонкоигольной аспирационной биопсии

УЗ-семиотика	Рекомендация
Высокоподозрительная	Повторная ТАБ в ближайшие сроки, УЗИ через 6–12 мес
Промежуточно и малоподозрительная	УЗИ через 12 мес, если растет — повторить ТАБ, продолжить наблюдение
Крайне низкая степень вероятности	Необходимость УЗИ и показания к ТАБ не определены. Если повторять УЗИ, то через 24 мес
Если 2-х кратная ТАБ/УЗ — доброкачественная, УЗ-наблюдение не показано	

В рекомендации по наблюдению узлов мы исходим из того, что вероятность смены цитологического диагноза при повторной ТАБ крайне низка, не более 1% (Семкина Г.В. и соавт., 2014). Увеличение размеров узла в подавляющем большинстве наблюдений не является свидетельством изменения его морфологической структуры и не требует проведения повторной ТАБ. Однако, если получен доброкачественный ответ при подозрительной семиотике, повторная ТАБ обоснована.

ТАБ является методом дифференциальной диагностики узлового зоба и не является методом динамического наблюдения!

Цитологическое исследование

В отношении унифицированной оценки цитологического ответа предлагается использование наиболее популярной в мире классификации Bethesda Thyroid Classification, 2009, клиническое преимущество

которой в абсолютной прозрачности рекомендаций к дальнейшим лечебным действиям. Предложены следующие варианты ответов.

- I. Неинформативная пункция (периферическая кровь, густой коллоид, кистозная жидкость).
- II. Доброкачественное образование (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический АИТ, подострый тиреоидит).
- III. Атипия неопределенного значения.
- IV. Фолликулярная неоплазия (новообразование).
- V. Подозрение на злокачественное поражение (подозрение на папиллярный или медуллярный рак, метастатическую карциному, лимфому).
- VI. Злокачественное поражение (папиллярный рак, низкодифференцированный рак, медуллярный рак, анапластический рак).

Таблица 6. Риск злокачественности и рекомендации в зависимости от варианта цитологического заключения

Вариант заключения	Риск РЖ, %	Рекомендация
Неинформативная пункция	1–5	Повторная ТАБ
Доброкачественное образование	0–4	Динамическое наблюдение
Атипия неопределенного значения	5–15	Повторная ТАБ
Атипия неопределенного значения (повторно)	до 40	Гемитиреоидэктомия, СТО-морфология
Фолликулярная неоплазия	15–30	Гемитиреоидэктомия, СТО-морфология
Подозрение на злокачественное поражение	60–75	Тиреоидэктомия
Злокачественное поражение	97–99	Тиреоидэктомия

Заключение: после десятилетия практического применения российских клинических рекомендаций по диагностике узлового зоба 2005 г. накопился ряд проблемных вопросов в отношении показаний к применению ТАБ, оценке уровня кальцитонина, качеству цитологического исследования и характеру наблюдения. Российская ассоциация эндокринологов приглашает коллег к дискуссии на эту тему.

(Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э.)

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба. — М., 2005.
2. Семкина Г.В., Абросимов А.Ю., Абдулхабирова Ф.М., Ванушко В.Э. Оценка результатов повторных ТАБ у пациентов с узловым коллоидным зобом // Клини. и экспер. тиреоидология. — 2014. — Т. 10, № 2. — С. 32–37.

3. Ahn H.S., Kim H.J., Welch G. Korea's thyroid-cancer «epidemic» — screening and overdiagnosis // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 371, N 19. — P. 1765–1767.
4. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2009. — Vol. 132. — P. 658–665.
5. Elisei R. Caicitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: European comments to the guidelines of the American Thyroid Association // *Thyroid Res.* — 2013. — Vol. 6, suppl. 1. — P. S2.
6. Gharib H., Papini E., Paschke R. et al. (AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // *Endocr. Pract.* — 2010. — Vol. 16, suppl. 1. — P. 1–43.
7. Horvath E., Majlis S., Rossi R. et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, N 5. — P. 1748–1751.
8. Ito Y., Uruno T., Nakano K. et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid // *Thyroid.* — 2003. — Vol. 13, N 4. — P. 381–387.
9. Kwak J.Y., Han K.H. et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk // *Radiology.* — 2011. — Vol. 260, N 3. — P. 892–899.
10. Leenhardt L., Erdogan M.F., Hegedus L. et al. European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer // *Eur. Thyroid J.* — 2013. — Vol. 2. — P. 147–159.
11. Mazzaferri E.L. Managing thyroid microcarcinomas // *Yonsei Med. J.* — 2012. — Vol. 53, N 1. — P. 1–14.

Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса–Базедова), узловым/многоузловым зобом

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронной базе данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейнскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Таблица 7. Уровни доказательности

Уровень	Источник доказательств
1	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных. Крупные мета-анализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов
2	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне. Результаты непрезентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай–контроль»
3	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
4	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица 8. Уровни рекомендаций

Уровень	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация 1 уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация 2 уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторирование побочных явлений

Окончание табл. 8

Уровень	Описание	Расшифровка
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация 3 уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске	Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций 1, 2 или 3 уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, <i>либо</i> убедительные публикации 1, 2 или 3 уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств: были использованы материалы Клинических рекомендаций по диагностике и лечению тиреотоксикоза Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE — American Association of Clinical Endocrinologists) — 2011 г.; клинические рекомендации Эндокринологического общества США по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности — 2012 г., Консенсус группы по изучению орбитопатии Грейвса (EUGOGO — European Group of Graves' Orbitopathy) — 2006 г., систематические обзоры, мета-анализы и оригинальные статьи.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points). Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций, конфликт интересов отсутствует.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций: настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-эндокринологов и врачей-терапевтов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа: для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации: сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение, принципы диагностики

Тиреотоксикоз — это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани.

Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб (ДТЗ), болезнь Грейвса–Базедова) (код по Международной классификации болезней — E05.0) представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, 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 (код Международной классификации болезней — E05.1, E05.2) 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 гормоны в избыточном количестве. Если продукция тиреоидных гормонов автономными образованиями превышает физиологическую потребность, у больного разовьется 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**).

Диагностика. Диагноз тиреотоксикоза основывается на характерной клинической картине, лабораторных показателях (высокий уровень свободного T_4 и T_3 и низкое содержание ТТГ в крови). Специфическим маркером ДТЗ являются антитела к рецептору ТТГ (**уровень А**). Клиническая диагностика тиреотоксикоза подразумевает выявление симптомов нарушения функции ЩЖ, пальпаторную оценку размеров и структуры ЩЖ, выявление заболеваний, сопутствующих тиреоидной патологии (ЭОП, акропатия, претибиальная микседема), выявление осложнений тиреотоксикоза.

Клиническая картина

Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиение, дрожь в теле, потерю веса. Нередко больные отмечают увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции. Очень часто больные предъявляют жалобы на мышечную слабость. При длительном нелеченом тиреотоксикозе может развиваться снижение костной массы — остеопения. Снижение костной плотности, особенно у пожилых, является фактором риска развития переломов. Наиболее уязвимы в этом отношении женщины в постменопаузе, имеющие снижение костной массы за счет дефицита эстрогенов.

Серьезную опасность для лиц пожилого возраста представляют сердечные эффекты тиреотоксикоза. Фибрилляции предсердий — грозное осложнение тиреотоксикоза. В начале появления фибрилляция предсердий обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбоэмболических осложнений. При длительно существующем тиреотоксикозе может развиваться дилатационная кардиомиопатия, которая вызывает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности.

Развитие функциональной автономии, преимущественно у лиц пожилого возраста, определяет клинические особенности данного заболевания. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиения, нарушения сердечного ритма, симптомы недостаточности кровообращения. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, патология пищеварительного тракта, неврологические расстройства маскируют основную причину заболевания.

Примерно у 40–50% пациентов с ДТЗ развивается ЭОП, которая характеризуется поражением мягких тканей орбиты: ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц; с вовлечением зрительного нерва и вспомогательного аппарата глаза (век, роговицы, конъюнктивы, 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: невралгия зрительного нерва, кератопатия с формированием бельма, перфорация роговицы, офтальмоплегия, диплопия.

Классификация размеров зоба [Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 1994]

- 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.

При подозрении на функциональные нарушения ЩЖ пациент направляется на исследование базального уровня ТТГ высокочувствительным методом. Направить на исследование ТТГ может врач любой специальности. При отклонении уровня ТТГ от нормальных значений пациент направляется на консультацию к эндокринологу.

- **Исследование функциональной активности ЩЖ** проводится на основании определения содержания тиреоидных гормонов в крови: свободного T_4 и T_3 , базального уровня ТТГ. Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе должна быть низкой ($<0,1$ МЕ/л)², содержание в сыворотке свободного T_4 и T_3 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 свободного T_4 и T_3 может указывать на ТТГ-продуцирующую аденому гипофиза либо избирательную резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам.
- **Исследование иммунологических маркеров.** Антитела к рецептору ТТГ выявляются у 99–100% больных аутоиммунным тиреотоксикозом (**уро-**

² МЕ — международная единица.

вень В). В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться, исчезать (**уровень А**) или менять свою функциональную активность, приобретая блокирующие свойства (**уровень Д**).

- Классические» антитела — антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе 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 тиреопероксидазе и тиреоглобулину для диагностики ДТЗ не рекомендуется (**уровень В**). Определение антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину проводится только для дифференциального диагноза аутоиммунного и неаутоиммунного тиреотоксикоза.

- Методы визуализации: УЗИ, цветное доплеровское картирование, сцинтиграфия ЩЖ, рентгенологическое исследование, КТ и МРТ. С помощью **УЗИ** определяется объем и эхо-структура ЩЖ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин — 25 мл. Эхогенность железы средняя, структура равномерная. Эхогенность железы при аутоиммунном тиреотоксикозе равномерно снижена, эхоструктура обычно однородная, кровоснабжение усилено (**уровень В**). При наличии узлового/многоузлового зоба выявляются образования в ЩЖ. УЗИ проводится всем пациентам с тиреотоксикозом.

Сцинтиграфия ЩЖ чаще всего используется для диагностики различных форм токсического зоба. Наиболее часто для сканирования ЩЖ используется изотоп технеция ^{99m}Tc , I^{123} , реже I^{131} (**уровень В**). ^{99m}Tc имеет короткий период полураспада (6 ч), что значительно уменьшает дозу облучения. При ДТЗ отмечается равномерное распределение изотопа. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии (**уровень А**). В ряде случаев автономия может носить диффузный характер, за счет диссеминации автономно функционирующих участков по всей ЩЖ.

По накоплению и распределению изотопа можно судить о функциональной активности ЩЖ, о характере ее поражения (диффузном или узловым), об объеме ткани после резекции или струмэктомии, о наличии эктопированной ткани.

Сцинтиграфия ЩЖ показана при узловом или многоузловом зобе, если уровень ТТГ ниже нормы или с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загроудинного зоба (**уровень В**).

В йододефицитных регионах сцинтиграфия ЩЖ при узловом и многоузловом зобе показана, даже если уровень ТТГ находится в области нижней границы нормы (**уровень С**).

Проведение **КТ** и **МРТ**, рентгенологического исследования с контрастированием барием пищевода помогает диагностировать загроудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода (**уровень В**).

Пункционная биопсия и 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 (**уровень В**).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с:

- тиреотоксикозом, обусловленным деструкцией тиреоидной ткани:
 - ✧ тиреотоксической фазой АИТ;
 - ✧ подострым тиреоидитом;
 - ✧ послеродовым тиреоидитом;
 - ✧ лучевым тиреоидитом;
 - ✧ амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом;
- тиреотоксикозом, вызванным избыточной продукцией ТТГ, вследствие ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза или гипофизарной резистентности к тиреоидным гормонам.

Лечение тиреотоксикоза

Цель лечения

Устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация тиреоидных гормонов и ТТГ, иммунологическая ремиссия заболевания при аутоиммунном тиреотоксикозе.

Немедикаментозное лечение

До достижения эутиреоза следует ограничить физическую нагрузку и поступление йодсодержащих препаратов, отказаться от курения.

Медикаментозное лечение

Зависит от причины, вызвавшей развитие тиреотоксикоза. Лечение тиреотоксикоза, обусловленного гиперпродукцией тиреоидных гормонов, начинается с приема тиреостатиков.

Методы лечения тиреотоксикоза

- Консервативное (прием анти tireоидных препаратов).
- Оперативное (тиреоидэктомия).
- Лечение радиоактивным йодом.

Консервативное лечение диффузного токсического зоба

Консервативное лечение назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или радиойодтерапией (РЙТ), а также, в отдельных группах пациентов, в качестве базового длительного курса лечения, который в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии (**уровень В**). В первую очередь, речь идет о пациентах с умеренным увеличением объема ЩЖ (до 40 мл). Длительную консервативную терапию нецелесообразно планировать у пациентов с выраженными осложнениями тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, остеопороз и др.) (**уровень В**). Важным условием планирования длительной тиреостатической терапии является готовность пациента следовать рекомендациям врача

(комплайентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи.

Тиамазол (Тирозол[®], Мерказолил[®]) является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения ДТЗ, за исключением лечения ДТЗ в первом триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу (Пропицилу[®]) (**уровень С**).

Тиамазол в начале назначается в относительно больших дозах: 30–40 мг (на 2 приема) или пропилтиоурацил — 300–400 мг (на 3–4 приема). На фоне такой терапии спустя 4–6 нед у 90% пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня свободного T_4 . Уровень ТТГ может еще долго оставаться пониженным. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, пациентам с явным тиреотоксикозом целесообразно назначение β -адреноблокаторов (ББ) [пропранолол (Анаприлин[®]) — 120 мг/сут на 3–4 приема или длительно действующие препараты, например бисопролол (Конкор[®]) 5 мг/сут, атенолол — 100 мг/сут однократно] (**уровень В**). При тяжелом, длительном тиреотоксикозе и при наличии симптомов надпочечниковой недостаточности показано назначение глюкокортикоидов: преднизолона — 10–15 мг в сутки перорально или гидрокортизона 50–75 мг в сутки внутримышечно.

После нормализации уровня свободного T_4 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и, примерно через 2–3 нед, переходят на прием поддерживающей дозы (10 мг в день). Параллельно, начиная от момента нормализации уровня свободного T_4 или несколько позже, пациенту назначается левотироксин натрия в дозе 25–50 мкг в день. Такая схема получила название «блокируй и замещай». Критерием адекватности терапии является стойкое поддержание нормального уровня свободного T_4 и ТТГ.

Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а также печеночного профиля, включая билирубин и трансаминазы (**уровень А**). У всех пациентов, получающих тиреостатики при фебрильных состояниях и при фарингите, ангине, следует определять уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов не рекомендуется (**уровень В**). Пациент должен быть предупрежден о побочных эффектах тиреостатических препаратов и необходимости без промедления обратиться к лечащему врачу при появлении зудящей сыпи, желтухи (пожелтения кожных покровов), ахоличного кала или потемнения мочи, артралгии, болей в животе, тошноты, лихорадки или фарингита. До начала медикаментозной терапии и при каждом последующем визите пациент

должен быть оповещен о том, что он должен незамедлительно прекратить прием препаратов и обратиться к врачу при появлении симптомов, которые могут быть связаны с наличием агранулоцитоза (лихорадка) или повреждением печени.

Функция печени должна быть определена у пациентов, принимающих пропилтиоурацил, испытывающих зудящую сыпь, желтуху, имеющих обесцвеченный стул или потемнение мочи, артралгию, боль в животе, потерю аппетита и тошноту.

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

При наличии лихорадки срочно исследуется клинический анализ крови. При выявлении нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$) или агранулоцитоза (абсолютное количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) тиреостатик отменяется пожизненно, пациент госпитализируется, назначается антибактериальная терапия препаратами широкого спектра внутривенно. Возможно применение препаратов гранулоцит-колониестимулирующих факторов в дозе 5 мкг/кг в сутки подкожно или внутривенно, до достижения абсолютного количества нейтрофилов $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Преднизолон не эффективен. Контроль клинического анализа проводится ежедневно. Консультация гематолога по клиническим показаниям. После нормализации количества нейтрофилов и стабилизации состояния — оперативное лечение или РИТ.

Если тиамазол выбран в качестве начальной терапии ДТЗ, то лекарственная терапия должна продолжаться около 12–18 мес, после чего она постепенно отменяется, если у пациента нормальный уровень ТТГ. Перед отменой тиреостатической терапии желательно определить уровень антител к рецептору ТТГ, так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем антител к рецептору ТТГ (**уровень С**). При правильно проведенном лечении частота рецидивов после отмены тиреостатических препаратов составляет 70% и более. Если у пациента с ДТЗ после отмены тиамазола вновь развивается тиреотоксикоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении РИТ или тиреоидэктомии.

Терапия радиоактивным йодом диффузного токсического зоба

РИТ при ДТЗ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12–18 мес), невозможности приема тиреостатических препара-

тов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным.

РЙТ осуществляется путем проведения целого комплекса технологических процессов, взаимно связанных между собой. РЙТ включает следующие технологии: предварительное обследование, радионуклидную диагностику с внутривенным введением радиофармпрепарата, подготовку радиофармпрепарата, РЙТ с пероральным введением радиофармпрепарата, технологию дозиметрического сопровождения (дозиметрическое планирование РЙТ, контроль реальных доз облучения пациентов при РЙТ, радиационный контроль больных, радиационный контроль персонала и помещений отделения РЙТ). РЙТ может проводиться только в специализированных центрах, способных обеспечить радиационную и экологическую безопасность для больных, сотрудников и окружающей среды. Во всем мире большая часть пациентов с болезнью Грейвса, равно как и с другими формами токсического зоба, в качестве лечения получает именно РЙТ. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиться во время операции на ЩЖ. Единственными противопоказаниями к лечению ^{131}I являются беременность и грудное вскармливание (**уровень А**). Гипотиреоз обычно развивается в течение 6–12 мес после введения ^{131}I .

Лечение тиамазолом перед проведением РЙТ при ДТЗ следует считать оправданным у пациентов, находящихся в группе риска по развитию осложнений из-за обострения тиреотоксикоза (т.е. у тех, у кого симптоматика выражена или у которых уровень свободного T_4 превышает нормальный в 2–3 раза, у пациентов с сердечно-сосудистыми нарушениями, ЭОП) (**уровень В**). Пациенты в этой группе риска должны получать лечение ББ перед терапией радиоактивным йодом (**уровень А**). В ряде ситуаций (агранулоцитоз, лейкопения, аллергические реакции) терапия ^{131}I может быть назначена и без какой-либо подготовки. Медикаментозное лечение любого сопутствующего заболевания должно быть оптимизировано перед введением ^{131}I (**уровень В**).

До проведения РЙТ пациента консультирует радиолог и эндокринолог с целью открытого обсуждения показаний, возможных побочных эффектов, самой процедуры и радиационной защиты во время пребывания в центре и после выписки.

Целью РЙТ является ликвидация тиреотоксикоза путем разрушения гиперфункционирующей ткани ЩЖ и достижение стойкого гипотиреозидного состояния (**уровень В**).

Существует два подхода к определению рекомендуемой терапевтической активности: введение так называемой стандартной активности, надежно гарантирующей абляцию ЩЖ, или индивидуальный расчет терапевтической активности, основанный на оценке захвата ^{131}I , эффективного периода его полувыведения, объема ткани-мишени. Клиническое значение индивидуального планирования РЙТ продолжает оста-

ваться предметом дискуссий. К сожалению, при проведении РЙТ по поводу токсических форм зоба точный расчет терапевтической активности не гарантирует достижение стойкого эутиреоза и не предотвращает развития гипотиреоза или тиреотоксикоза после облучения.

При ДТЗ надлежащая активность ^{131}I должна быть назначена однократно (обычно 10–15 мКи) с целью достижения у пациента гипотиреоза. У пациенток детородного возраста за 48 ч до терапии ^{131}I необходимо провести тест на беременность (**уровень А**).

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

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

Если тиреотоксикоз при ДТЗ сохраняется через 6 мес после терапии ^{131}I , рекомендуется повторное лечение ^{131}I (**уровень В**). Если гипотиреоз развивается в ранние сроки после терапии ^{131}I , т.е. уже примерно через 4–6 нед, он может носить транзиторный характер и после него может вновь возобновиться тиреотоксикоз.

Оперативное лечение диффузного токсического зоба

Оперативное лечение показано при загрудинном расположении зоба, диффузных и узловых формах зоба с компрессионным синдромом, откаже пациента от РЙТ.

Тотальная тиреоидэктомия является методом выбора хирургического лечения ДТЗ (**уровень В**). Если операция выбрана в качестве лечения ДТЗ, пациент должен быть направлен к специализированному хирургу, владеющему техникой тиреоидэктомии.

Если у пациента с ДТЗ выявлено узловое образование в ЩЖ, проводится пункционная биопсия 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 свободного T_3 , T_4) на фоне терапии тиреостатиками (**уровень А**). При исключительных обстоятельствах, когда достижение эутиреоидного состояния невозможно (аллергия на анти тиреоидные препараты, агранулоцитоз) и существует необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии, необходимо назначение плазмафереза или плазммерунга (назначение пациенту калия йодида непосредственно в предоперационном периоде в сочетании с ББ) (**уровень С**).

После тиреоидэктомии по поводу ДТЗ рекомендуется определение уровня кальция и, при необходимости, назначение дополнительно препаратов кальция и витамина D. Прием антитиреоидных препаратов необходимо прекратить. Препараты левотироксина натрия (Эутирокс*, Левотироксин*) назначаются сразу в полной заместительной дозе из расчета ориентировочно 1,7 мкг/кг массы тела пациента. Определить уровень ТТГ следует через 6–8 нед после операции.

Лечение узлового/многоузлового токсического зоба

Пациентам с узловым/многоузловым токсическим зобом показана терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия. Длительное лечение тиамазолом целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение (престарелый возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии).

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

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

Для лечения узлового/многоузлового токсического зоба применяют более высокие дозы (350–450 Гр), поскольку ^{131}I поглощается только автономными участками и частота развития гипотиреоза значительно ниже, чем при РЙТ ДТЗ. Целью лечения автономии является деструкция автономно функционирующей ткани с восстановлением эутиреоза.

При лечении узлового/многоузлового токсического зоба радиоактивным йодом активность ^{131}I должна быть назначена однократно, которая обеспечит ликвидацию тиреотоксикоза.

Наблюдение пациентов после РЙТ по поводу узлового/многоузлового токсического зоба в течение 1–2 мес подразумевает определение свободного T_4 и ТТГ. Его необходимо повторять с интервалом в 2 мес до тех пор, пока не будут получены стабильные результаты, в дальнейшем — как минимум 1 раз в год по клиническим показаниям.

Если тиреотоксикоз сохраняется в течение 6 мес после РЙТ, рекомендовано повторное назначение ^{131}I .

Если в качестве метода лечения узлового/многоузлового токсического зоба выбрана операция, у пациентов с манифестным тиреотоксикозом необходимо достижение эутиреоза на фоне терапии тиамазолом (при отсутствии на него аллергии), возможно в комбинации с ББ.

Операцией выбора при многоузловом токсическом зобе является предельно-субтотальная или тотальная тиреоидэктомия. Операцией выбора при узловом токсическом зобе является резекция пораженной доли ЩЖ.

После тиреоидэктомии по поводу многоузлового токсического зоба рекомендуется определение уровня кальция сыворотки и, основываясь на полученных результатах, дополнительное назначение препаратов кальция и витамина D.

Прием тиамазола (Тирозола[★]) должен быть прекращен после операции по поводу узлового/многоузлового токсического зоба. ББ должны быть постепенно отменены после операции.

После тиреоидэктомии по поводу многоузлового токсического зоба заместительная терапия препаратами левотироксина натрия (Эутирокс[★], Левотироксин[★]) должна быть начата в дозе, соответствующей весу пациента (1,7 мкг/кг) и его возрасту, пожилые пациенты нуждаются в немного меньшей дозе. ТТГ должен определяться каждые 1–2 мес до тех пор, пока он не стабилизируется, а затем — ежегодно. После гемитиреоидэктомии уровень ТТГ и св. T_4 должны быть определены через 4–6 нед после операции для решения вопроса о заместительной терапии.

Также показано профилактическое назначение йодидов, если проведена была субтотальная резекция или гемитиреоидэктомия.

После неадекватной по объему операции по поводу узлового/многоузлового токсического зоба методом выбора лечения тиреотоксикоза является терапия радиоактивным йодом.

Лечение субклинического тиреотоксикоза

Лечение субклинического тиреотоксикоза рекомендуется при стойком снижении уровня ТТГ менее 0,1 мЕД/л у всех пациентов 65 лет и старше, у женщин в постменопаузе, которые не принимают эстрогены или бисфосфонаты, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, заболеваниями сердца, остеопорозом. Если уровень ТТГ стойко снижен ниже границы референсного диапазона, но $\geq 0,1$ МЕ/л, лечение субклинического тиреотоксикоза должно быть рассмотрено у пациентов ≥ 65 лет и у пациентов с заболеваниями сердца или симптомами тиреотоксикоза. Если необходимо лечение субклинического тиреотоксикоза, оно должно быть основано на этиологии нарушения функции ЩЖ и придерживаться тех же принципов, которые приняты для лечения манифестного тиреотоксикоза при этих заболеваниях.

Лечение тиреотоксикоза во время беременности

При выявлении подавленного уровня ТТГ в первом триместре (менее 0,1 мЕД/л) у всех пациенток необходимо определить уровень свободного T_4 и T_3 . Дифференциальная диагностика ДТЗ и гестационного тиреоток-

сикоза основывается на выявлении зоба, антител к рецептору ТТГ, ЭОП и другой аутоиммунной патологии; выявление антител к тиреопероксидазе этого сделать не позволяет (**уровень В**). Проведение скинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано.

Методом выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности являются анти tireоидные препараты. Целью приема анти tireоидных веществ является смягчение симптомов тиреотоксикоза у матери без развития гипотиреоза у плода. Это достигается путем подбора таких доз тиреостатика, которые позволяют сохранить умеренно повышенный уровень свободного T_4 , не добиваясь нормализации ТТГ. И пропилтиоурацил, и тиамазол (Тирозол*) свободно проникают через плацентарный барьер, попадают в кровь плода и могут вызвать развитие гипотиреоза и зоба и рождения ребенка со сниженным интеллектом. Поэтому анти tireоидные препараты назначают в минимально возможных дозах. Доза тиамазола (Тирозола*) не должна превышать 15 мг в сутки. Доза пропилтиоурацила (Пропицила*) — 200 мг/сут. Контроль свободного T_4 осуществляется через 2–4 нед. После достижения целевого уровня свободного T_4 доза тиреостатика уменьшается до поддерживающей [тиамазола (Тирозола*) — до 5–7,5 мг, пропилтиоурацила (Пропицил*) — до 50–75 мг]. Уровень свободного T_4 необходимо контролировать ежемесячно или по ситуации. К концу второго и в третьем триместре вследствие усиления иммуносупрессии наступает иммунологическая ремиссия ДТЗ и у большинства беременных тиреостатик отменяется.

Препаратом выбора в первом триместре является пропилтиоурацил, во втором и третьем — тиамазол (**уровень С**). Это связано с тем, что прием тиамазола в единичных случаях может быть ассоциирован с врожденными аномалиями, развивающимися в период органогенеза в первом триместре. При недоступности и непереносимости пропилтиоурацила может быть назначен тиамазол. 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 пропилтиоурацила, а в начале второго триместра вновь возвращаться к приему тиамазола. В литературе отмечены редкие случаи тяжелых гепатотоксических реакций на прием пропилтиоурацила. Если пациентка исходно получала пропилтиоурацил, ее аналогичным образом в начале второго триместра рекомендуется перевести на прием тиамазола.

Схема «блокируй и замещай» предусматривает использование более высоких доз тиростатиков с возможным развитием медикаментозного гипотиреоза, для предупреждения которого назначается прием тиреоидных препаратов. Избыток анти tireоидных препаратов может привести к развитию гипотиреоза и зоба у плода. Поэтому использование схемы «блокируй и замещай» противопоказано во время беременности (**уровень А**).

В случае тяжелого течения тиреотоксикоза и необходимости приема высоких доз антигипертиреоидных препаратов, а также непереносимости тиреостатики (аллергические реакции или выраженная лейкопения) или отказа беременной принимать тиреостатики показано оперативное лечение, которое можно проводить во втором триместре (**уровень С**). В первом триместре высока вероятность спонтанного аборта, а в третьем — преждевременных родов. После тиреоидэктомии или предельно субтотальной резекции ЩЖ назначается заместительная терапия левотироксином натрия из расчета 2,3 мкг/кг массы тела.

Проведение РИТ беременным абсолютно противопоказано. Если ^{131}I 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 нед беременности. Рекомендации «за» или «против» прерывания беременности, во время которой женщина получила ^{131}I , отсутствуют.

При транзитном хорионическом гонадотропин-индуцированном снижении уровня ТТГ на ранних сроках беременности терапия тиреостатиками назначаться не должна.

Антитела к рецептору ТТГ свободно проникают через трансплацентарный барьер и могут вызвать транзитный тиреотоксикоз у плода и новорожденного. Пациенткам, у которых ДТЗ был диагностирован во время беременности, уровень антител к рецептору ТТГ необходимо определить при постановке диагноза, а при его повышении еще и на 22–26-й неделе беременности. При высоком уровне антител к рецептору ТТГ в третьем триместре и тяжелом течении ДТЗ вероятность развития врожденного тиреотоксикоза особенно велика. У женщин с повышенным уровнем антител к рецептору ТТГ, а также у женщин, получающих тиреостатическую терапию по поводу ДТЗ, необходимо проведение УЗИ плода с целью выявления признаков нарушения функции ЩЖ, к которым относятся задержка роста, отечность, зоб, сердечная недостаточность (**уровень В**). У всех новорожденных от женщин с ДТЗ необходимо оценивать функцию ЩЖ и, при необходимости, проводить соответствующее лечение (**уровень В**). Если у женщины не определяются антитела к рецептору ТТГ и она не получает тиреостатики, риск фетального или неонатального нарушения функции ЩЖ очень низок. При выявлении у женщины тиреотоксикоза в послеродовом периоде необходимо проведение дифференциальной диагностики между ДТЗ и послеродовым тиреоидитом. Женщинам с выраженными симптомами тиреотоксической фазы послеродового тиреоидита могут быть рекомендованы ББ.

Подходы к лечению диффузного токсического зоба у пациентов с эндокринной офтальмопатией

Тиреостатическую терапию у пациентов с ДТЗ и ЭОП предпочтительнее проводить по схеме «блокируй и замещай» (**уровень С**). Поддержание

стойкого эутиреоидного состояния при проведении консервативного лечения является профилактикой прогрессирования ЭОП в послеоперационном периоде.

Оперативное лечение ДТЗ с синхронными проявлением ЭОП рекомендуется выполнять в объеме тиреоидэктомии с целью профилактики реактивации и прогрессирования ЭОП в послеоперационном периоде (**уровень В**).

Всем пациентам с ДТЗ и ЭОП необходима обязательная максимально ранняя (с 1-го дня после операции) медикаментозная коррекция послеоперационного гипотиреоза с последующим регулярным определением уровня ТТГ (при отсутствии признаков прогрессирования ЭОП и декомпенсации гипотиреоза или тиреотоксикоза) не менее одного раза в год после установления заместительной дозы левотироксина натрия.

РЙТ можно рекомендовать как безопасный метод лечения тиреотоксикоза при ДТЗ у пациентов с ЭОП в пострadiaционном периоде на фоне заместительной терапии левотироксином натрия (**уровень С**).

При планировании оперативного лечения или РЙТ ДТЗ необходимо учитывать степень активности ЭОП. Пациентам с неактивной фазой ЭОП (шкала клинической активности ЭОП — *Clinical Activity Score*, 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 ДТЗ и ЭОП необходимо в обязательном порядке рекомендовать отказаться от курения, а также снижать массу тела. Отказ от курения — обязательная рекомендация курящим пациентам с ДТЗ и ЭОП при подготовке к РЙТ (**уровень В**).

Лечение медикаментозно индуцированного тиреотоксикоза

Для лечения манифестного йод-индуцированного тиреотоксикоза используются ББ в виде монотерапии или в комбинации с тиамазолом.

У пациентов, у которых тиреотоксикоз развился на фоне терапии интерфероном альфа или интерлейкином-2, необходимо проведение дифференциальной диагностики между ДТЗ и цитокин-индуцированным тиреоидитом.

На фоне терапии амиодароном оценка функции ЩЖ рекомендуется до, затем через 1 и 3 мес после начала лечения, а затем с интервалом 3–6 мес.

При развитии амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза необходима дифференциальная диагностика его 1-го (йод-индуцированный) и 2-го типа (деструктивный тиреоидит).

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

Тиамазол должен быть использован для лечения 1-го типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, а глюкокортикостероиды — для лечения 2-го типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза.

При выраженном амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе, который не отвечает на монотерапию, а также в ситуациях, когда тип заболевания не может быть точно определен, 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.

Лечение тиреотоксикоза вследствие деструктивного тиреоидита

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

Лечение тиреотоксикоза редкой этиологии

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

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

Пациентам со *struma ovarii* показано оперативное лечение.

Лечение тиреотоксикоза, вызванного хориокарциномой, включает терапию тиамазолом и лечение первичной опухоли.

Комментарии к Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению тиреотоксикоза 2014 г.

В федеральных клинических рекомендациях 2014 г. представлены современные концепции диагностики, дифференциальной диагностики и лечения диффузного токсического зоба (болезни Грейвса), узлового и многоузлового токсического зоба, в том числе ведение беременных с тиреотоксикозом, пациентов с субклиническим тиреотоксикозом и пациентов с сопутствующей ЭОП. Кроме того, представлены

стратегии ведения пациентов с другими причинами тиреотоксикоза — йод-индуцированным тиреотоксикозом, тиреотоксикозом вследствие деструктивного тиреоидита, тиреотропиномы, *stuma ovarii* и хориокарциномы.

Информация отражает мировые данные, представленные в клинических рекомендациях 2011 г. Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза, в клинических рекомендациях 2011 г. по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреоидной ассоциации, в клинических рекомендациях 2012 г. Эндокринологического общества США по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности и в послеродовом периоде, в Консенсусе 2006 г. Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO). За прошедшее с момента создания рекомендаций время публикаций результатов новых значимых исследований или систематических обзоров не было, был опубликован Бразильский консенсус по диагностике и лечению тиреотоксикоза, рекомендации которого соответствуют мнению вышеуказанных сообществ. Таким образом, Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза соответствуют современным мировым данным по изложенной проблеме и могут быть представлены в сборнике в первоначальном варианте.

(автор комментария Н.А. Петунина)

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М. Диагностика, профилактика и лечение ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы // Вестн. РАМН. — 2006. — № 2. — С. 15–22.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 422 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — С. 172–179.
4. Диагностика и лечение заболевания щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде: по материалам клинических рекомендаций эндокринологической ассоциации США / Перевод и комментарии В.В. Фадеева. — М., 2007. <http://www.thyronet.rusmedserv.com/>
5. Крассас Г., Вирсинга В. Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии // Thyroid Int. — 2005. — № 4. — С. 3–19.
6. Мельниченко Г.А. Болезни щитовидной железы и беременность // Болезни органов эндокринной системы (руководство по внутренним болезням) / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Медицина, 2002.
7. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы) // Рос. кардиол. журн. — 2012. — № 2(94). — С. 63–71.

8. Свириденко Н.Ю. Функциональная автономия щитовидной железы // *Врач.* — 2002. — № 6. — С. 8–11.
9. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С. и др. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МАИ-ПРИНТ, 2012. — 143 с.
10. Свириденко Н.Ю., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М. и др. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса // *Пробл. эндокринолог.* — 2011. — № 2. — С. 23–26.
11. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А. и др. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба // *Пробл. эндокринолог.* — 2005. — Т. 51, № 4. — С. 10–18.
12. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гарбузов П.И. и др. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным ^{131}I // *Пробл. эндокринолог.* — 2005. — Т. 51, № 1. — С. 3–10.
13. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // *Thyroid.* — 2011 — Vol. 21, N 6. — P. 593–646.
14. Bartalena L., Tanda M.L., Piantanida E., Lai A. Glucocorticoids and outcome of radioactive iodine therapy for Graves' hyperthyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 153. — P. 13–18.
15. Cawood T.J., Moriarty P., O'Farrelly C., O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2007. — Vol. 92, N 1. — P. 59–64.
16. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97, N 8. — P. 2543–2565.
17. Esfahani A.F., Kakhki V.R., Fallahi B. et al. Comparative evaluation of two fixed doses of 185 and 370 MBq ^{131}I , for the treatment of Graves' disease resistant to antithyroid drugs // *Hell. J. Nucl. Med.* — 2005. — Vol. 8, N 3. — P. 158–161.
18. Fadeyev V. Clinical aspects of thyroid disorders in the elderly // *Thyroid Int.* — 2007. — Vol. 3. — P. 3–15.
19. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease // *Can. Med. Assoc. J.* — 2003. — Vol. 168, N 5. — P. 575–585.
20. Järhult J., Rudberg C., Larsson E. et al. Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy — long term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection // *Thyroid.* — 2005. — V. 15, N 10. — P. 1157–1164.
21. Lal G., Philip Ituarte, Electron Kebebew et al. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease // *Thyroid.* — 2005. — Vol. 15, N 6. — P. 569–574.
22. Laurberg P. Multinodular goitre // *Thyroid Int.* — 2000. — Vol. 3. — P. 1–12.
23. Lepner U., Seire I., Palmistre V., Kirsimagi U. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal thyroidectomy might still be the preferred option // *Medicina (Kaunas).* — 2008. — Vol. 44. — P. 22–26.

24. Mandel S.J., Cooper D.S. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 6. — P. 2354–2359.

25. Manji N., Carr-Smith J.D., Boelaert K. et al. Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, N 12. — P. 4873–4880.

26. Menconi F., Marinò M., Pinchera A. et al. Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, N 5. — P. 1653–1658.

27. Perros P., Baldeschi L., Boboridis K. et al. A questionnaire survey on the management of Graves' Orbitopathy in Europe // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 387–389.

28. Pinchera A., Wiersinga W.M. Recommendations for the assessment of therapeutic outcome of Graves' disease in clinical trials // *Recent Developments in Graves' Ophthalmopathy* / Eds M.F. Prummel, W.M. Wiersinga, M.Ph. Mourits, A.E. Heufelder. — London: Kluwer Academic Publishers, 2000. — P. 81–87.

29. Prummel M.F., Bakker A., Wiersinga W.M. et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience // *Eur. J. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 148. — P. 491–495.

30. Sridama V., DeGroot L.J. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy // *Am. J. Med.* — 1989. — Vol. 87. — P. 70–73.

31. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum // *Thyroid.* — 2011. — Vol. 21, N 10. — P. 1081–1125.

32. Thornton J., Kelly S.P., Harrison R.A., Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review // *Eye.* — 2006. — Vol. 15. — P. 1–11.

33. Toft A.D. Subclinical hyperthyroidism // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 512–516.

34. Wallaschofski H., Orda C., Georgi P. et al. Distinction between autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism by determination TSH receptor antibodies in patients with the initial diagnosis of toxic multinodular goiter // *Horm. Metab. Res.* — 2001. — Vol. 33, N 8. — P. 504–507.

35. Weetman A.P. Graves' disease // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1236–1248.

36. Werga-Kjellman P., Zedenius J., Tallstedt I. et al. Surgical treatment of hyperthyroidism: a ten-year experience // *Thyroid.* — 2001. — Vol. 11. — P. 187–192.

37. Wiersinga W., Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy // *Thyroid.* — 2002. — Vol. 12, N 10. — P. 855–860.

38. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J. et al. Clinical assessment of patients with Graves' Orbitopathy: The European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) recommendations to generalists, specialists and clinical researchers // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 207–211.