



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

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

МКБ 10: **E05.0/ E05.1/ E05.2**

Возрастная категория: **взрослые, дети**

ID: **KP270**

Год утверждения: **2014 год (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Российская ассоциация эндокринологов**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации \_\_  
\_\_\_\_\_201\_ г.

Оглавление	
Ключевые слова.....	4
Список сокращений .....	5
Термины и определения .....	6
1. Краткая информация .....	7
2. Диагностика .....	9
3. Лечение .....	14
4. Реабилитация .....	20
5. Профилактика .....	20
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания .....	20
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	21
Список литературы .....	22
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	24
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	24
Приложение А3. Связанные документы .....	28
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента .....	28
Приложение В. Информация для пациентов .....	29
Приложение Г .....	30

**Ключевые слова**

щитовидная железа

тиреотоксикоз

диффузный токсический зоб

болезнь Грейвса

многоузловой токсический зоб

**Список сокращений**

АИТ	Аутоиммунный тиреоидит
БГ	Болезнь Грейвса
ДТЗ	Диффузный токсический зоб
КТ	Компьютерная томография
МРТ	Магнитно-резонансная томография
РЙТ	Радиойодтерапия
рТТГ	Рецептор тиреотропного гормона
РФП	Радиофармпрепарат
свТ3	Свободный трийодтиронин
свТ4	Свободный тироксин
ТГ	Тиреоглобулин
ТПО	Тиреопероксидаза
ТТГ	Тиреотропный гормон гипофиза
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЩЖ	Щитовидная железа
ЭОП	Эндокринная офтальмопатия
CAS	Шкала клинической активности эндокринной офтальмопатии [Clinical Activity Score]
EUGOGO	Европейская группа по изучению эндокринной офтальмопатии
<sup>131</sup> I	Радиоактивный йод

**Термины и определения**

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

**Диффузный токсический зоб (Болезнь Грейвса/Базедова)** – аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих антител к рецепторам тиротропного гормона (рТТГ)

**Эндокринная офтальмопатия (ЭОП)** – самостоятельное аутоиммунное заболевание, тесно связанное с аутоиммунной патологией щитовидной железы (ЩЖ)

## 1. Краткая информация

*Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова) - системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих антител к рТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстращитовидной патологией (ЭОП, претиббиальная микседема, акропатия). ЭОП может возникать как до появления функциональных нарушений ЩЖ (26,3%), так и на фоне манифестации тиреотоксикоза (18,4%), или вовремя пребывания пациента в эутиреозе после медикаментозной коррекции. Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является обязательным для постановки диагноза. В большинстве случаев, наибольшее клиническое значение при тиреотоксикозе с диффузным зобом имеет поражение ЩЖ.*

*Тиреотоксикоз с узловым/многоузловым зобом развивается вследствие автономного, независимо от ТТГ, функционирования узловых образований ЩЖ.*

### 1.1 Определение

**Диффузный токсический зоб (ДТЗ)** - аутоиммунное заболевание ЩЖ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза.

**Узловой/многоузловой токсический зоб** - заболевания ЩЖ, клинически проявляется узловым поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза.

### 1.2 Этиология и патогенез.

ДТЗ является одной из форм тиреотоксикоза, вызванного гиперсекрецией гормонов ЩЖ под влиянием антител к рТТГ [1,2]. В регионах с нормальным потреблением йода ДТЗ является наиболее частым заболеванием в нозологической структуре *синдрома тиреотоксикоза*. Женщины болеют в 8-10 раз чаще, в большинстве случаев между 30 и 50 годами. Заболеваемость одинакова среди представителей европейской и азиатской расы. У детей и пожилых людей заболевание встречается значительно реже.

В йододефицитных районах наиболее частой причиной тиреотоксикоза является функциональная автономия узлов щитовидной железы [3,4,5]. Процесс развития функциональной автономии длится годами и приводит к клиническим проявлениям функциональной автономии, в основном, у лиц старшей возрастной группы (после 45 лет).

### 1.3 Эпидемиология

В 2001 году распространённость тиреотоксикоза в России составила 18,4 случаев на 100 000 населения. Тиреотоксикоз встречается преимущественно у женщин. Частота ранее не диагностированного тиреотоксикоза среди женщин составляет 0,5%, заболеваемость —

0,08% женщин в год. В исследовании NHANES III, (1988-1994, США), манифестный тиреотоксикоз был выявлен у 0,5%, а субклинический - в 0,8% от общей популяции в возрасте от 12 до 80 лет. По данным исследования, проведенного в Дании (йододефицитный регион), распространенность многоузлового токсического зоба составила 47,3%, болезни Грейвса - 38,9%. В Исландии распространенность болезни Грейвса составила - 84,4% среди всех случаев тиреотоксикоза, узлового/многоузлового зоба - 13%. В США и Англии частота новых случаев болезни Грейвса варьировала от 30 до 200 случаев на 100 тысяч населения в год, женщины болеют болезнью Грейвса в 10 — 20 раз чаще мужчин [6].

#### **1.4 Кодирование по МКБ 10**

##### **Тиреотоксикоз (гипертиреоз) (E05):**

E05.0 – Тиреотоксикоз с диффузным зобом.

E05.1 – Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом.

E05.2 – Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом.

#### **1.5 Классификация**

Традиционным методом определения размеров щитовидной железы является пальпация. Для оценки размеров зоба используется классификация, принятая ВОЗ в 2001г. Если размеры каждой из долей щитовидной железы при пальпации меньше дистальной фаланги большого пальца обследуемого пациента, то такие размеры железы расцениваются как нормальные. Если при пальпации железа увеличена или видна на глаз, то диагностируется зоб (таблица 1).

**Таблица 1. Классификация зоба (ВОЗ, 2001)**

Степень	Характеристика
0	Зоба нет (объем долей не превышают объема дистальной фаланги большого пальца обследуемого)
I	Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи (отсутствует видимое увеличение ЩЖ). Сюда же относятся узловые образования, которые не приводят к увеличению самой ЩЖ
II	Зоб четко виден при нормальном положении шеи

По степени выраженности клинических проявлений и гормональных нарушений выделяют манифестный и субклинический тиреотоксикоз (таблица 2).

**Таблица 2. Классификация тиреотоксикоза по степени выраженности клинических проявлений**



Степень тяжести	Критерии
Субклинический тиреотоксикоз	Устанавливается преимущественно на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине. Определяется сниженный (подавленный) уровень ТТГ при нормальных показателях свТ4 и свТ3
Манифестный тиреотоксикоз	Имеется развернутая клиническая картина заболевания и характерные гормональные сдвиги - сниженный уровень ТТГ при высоком уровне свТ4 и/или свТ3
Осложненный тиреотоксикоз	Имеются тяжелые осложнения: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, надпочечниковая недостаточность, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, кахексия и др.

## 2. Диагностика

*Диагноз тиреотоксикоза основывается на характерной клинической картине, лабораторных показателях (высокий уровень свТ4 и свТ3 и низкое содержание ТТГ в крови). Специфическим маркером ДТЗ являются антитела к рТТГ. 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 [7,8].*

### 2.1 Жалобы и анамнез

Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиения, 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. Серьезную опасность для лиц пожилого возраста представляют сердечные эффекты тиреотоксикоза [9]. Фибрилляции предсердий – грозное осложнение тиреотоксикоза. Фибрилляции предсердий развивается не только у лиц с манифестным, но и у лиц с субклиническим тиреотоксикозом, особенно имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию [10]. 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 у больных может развиваться дилатационная кардиомиопатия, которая обуславливает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности [11]. 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: нейропатия зрительного нерва, кератопатия с формированием бельма, перфорация роговицы, офтальмоплегия, диплопия [12,13].

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.

В отличие от функциональной автономии узлов ЩЖ, при которой имеется длительный многолетний анамнез узлового/многоузлового зоба, при ДТЗ обычно имеет место короткий анамнез: симптомы развиваются и прогрессируют быстро и в большинстве случаев приводят пациента к врачу через 6–12 месяцев от начала заболевания.

## 2.2 Физикальное обследование

**Внешние проявления:** пациенты выглядят встревоженными, беспокойными, суетливыми. Кожные покровы горячие и влажные. На отдельных участках кожи иногда определяют депигментированные очаги витилиго). Волосы тонкие и ломкие, ногти мягкие, исчерченные и ломкие. В ряде случаев наблюдается дермопатия или претибиальная микседема.

**При пальпации** ЩЖ, как правило (в 80% случаев), диффузно увеличена, умеренной плотности, безболезненная, подвижная. При наложении на неё фонендоскопа можно выслушать систолический шум, что вызвано значительным усилением кровоснабжения органа.

**Сердечно-сосудистая система:** При осмотре выявляется тахикардия, увеличение пульсового давления, систолический шум, систолическая гипертензия, фибрилляция предсердий. Хотя все эти изменения присутствуют у большинства больных с тиреотоксикозом, на первый план по клинической значимости выходит фибрилляция предсердий, которая развивается у 5-15% пациентов. Этот процент выше среди пожилых больных и пациентов с предшествующим органическим поражением сердца. ИБС, гипертоническая болезнь, пороки сердца могут сами по себе вызвать нарушение ритма. В таких случаях тиреотоксикоз лишь ускоряет этот процесс. Существует прямая зависимость фибрилляции предсердий от степени тяжести и длительности заболевания. В начале заболевания фибрилляция предсердий носит пароксизмальный характер, но с

прогрессированием тиреотоксикоза может перейти в постоянную форму. При эффективном лечении тиреотоксикоза чаще всего синусовый ритм восстанавливается после достижения эутиреоза. У больных с предшествующим заболеванием сердца или более длительным течением мерцательной аритмии синусовый ритм восстанавливается гораздо реже. Трепетание предсердий встречается довольно редко (1,2-2,3%), экстрасистолия - в 5-7% случаев, пароксизмальная тахикардия - в 0,2-3,3% случаев. В редких случаях встречается синусовая брадикардия. Это может быть связано с врожденными изменениями либо с истощением функции синусового узла и развитием синдрома его слабости.

Фибрилляция предсердий может вызывать тромбоэмболии сосудов, особенно мозговых, что требует назначения антикоагулянтной терапии. У пожилых больных тиреотоксикоз может сочетаться с ИБС [14]. Увеличение ЧСС и потребности миокарда в кислороде может проявить скрытую форму стенокардии и привести к декомпенсации сердечной недостаточности. Поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе определяют тяжесть и прогноз заболевания. Более того, состояние сердечно-сосудистой системы после устранения тиреотоксикоза, будет определять качество жизни и трудоспособность "выздоровевшего" человека. Известно, что при тиреотоксикозе миокард развивает гиперфункцию уже в покое и за счет ее обеспечивает организм увеличенными запросами в кислороде. С другой стороны, при физической нагрузке или в критической ситуации миокард должен резко увеличить свою работу, т.е. использовать свой функциональный резерв. Именно от функционального резерва сердца зависит адаптация организма к возросшим потребностям при тиреотоксикозе. У пациентов с тиреотоксикозом функциональный резерв сердца значительно снижен, но при достижении эутиреоза повышается, не достигая исходного уровня, что при определенных условиях может определять развитие сердечной недостаточности в дальнейшем [15].

**Желудочно-кишечный тракт:** несмотря на повышенный аппетит, для тиреотоксикоза характерно прогрессирующее снижение массы тела. Редко на фоне некомпенсированного тиреотоксикоза вес может увеличиваться, при этом у больных отмечается повышенный уровень иммунореактивного инсулина, при нормальном уровне с-пептида.

**Опорно-двигательный аппарат:** нарушения проявляются нарастающей слабостью, проксимальной мышечной атрофией, тремором мелких мышечных групп всего тела (симптом «телеграфного столба»), развитием периодических транзиторных параличей и парезов, снижение содержания миоглобина.

**ЦНС:** отмечается увеличение скорости прохождения рефлексов, тремор пальцев вытянутых рук (симптом Мари).

**Глазные симптомы тиреотоксикоза:**

- Симптом Грефе — отставание верхнего века от верхнего лимба при взгляде вниз (обусловлено гипертонусом мышцы, поднимающей верхнее веко)

- Симптом Кохера — отставание верхнего века от верхнего лимба при взгляде вверх, верхнее веко передвигается кверху быстрее, чем глазное яблоко
- Симптом Краузе — усиленный блеск глаз.
- Симптом Дальримпля — Расширение глазной щели с появлением белой полоски между верхним лимбом и краем верхнего века (ретракция век)
- Симптом Розенбаха — мелкое и быстрое дрожание опущенных или слегка сомкнутых век.
- Симптом Штельвага — Редкое мигание век в сочетании с расширением глазной щели. В норме у здоровых людей наблюдается 3 мигания в 1 мин.

### **2.3 Лабораторная диагностика**

- Исследование функциональной активности ЩЖ рекомендовано проводить на основании определения базального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов в крови: свТ4 и свТ3.

**(Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - Ia).**

**Комментарии:** Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе должна быть низкой ( $<0.1$  мЕ/л), содержание в сыворотке свТ4 и свТ3 повышено. У некоторых больных отмечается снижение уровня ТТГ без одновременного повышения концентрации тиреоидных гормонов в крови. Такое состояние расценивается как “субклинический” тиреотоксикоз, если только оно не обусловлено иными причинами (приемом лекарственных препаратов).

- Рекомендовано исследование иммунологических маркеров тиреотоксикоза. [16].

**(Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - Ia)**

**Комментарий:** Антитела к рТТГ выявляются у 99-100% больных ДТЗ. В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться или исчезать. При узловых формах токсического зоба антитела к рТТГ, ТПО и ТГ не определяются

- Рутинное определение уровня антител к ТПО и ТГ для диагностики ДТЗ не рекомендуется.

**(Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - IIa).**

- Рекомендовано выполнение биохимического анализа крови.

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - IV).**

**Комментарии:** В биохимическом анализе крови может присутствовать снижение уровня холестерина и триглицеридов, повышение печёночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипергликемия, гиперкальциемия.

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

- Рекомендовано выполнение ультразвукового исследования щитовидной железы.

**(Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств - II).**

**Комментарии:** С помощью УЗИ определяется объем и эхоструктура ЩЖ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин 25 мл. Эхогенность железы средняя, структура равномерная. Эхогенность железы при ДТЗ равномерно снижена, эхоструктура обычно однородная, кровоснабжение усилено

- Для диагностики различных форм токсического зоба рекомендовано проведение сцинтиграфии. Наиболее часто для сканирования ЩЖ используется изотоп технеция -  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ , реже  $^{131}\text{I}$

**(Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств - IIb).**

**Комментарии:**  $^{99m}\text{Tc}$  имеет короткий период полураспада (6 часов), что значительно уменьшает дозу облучения. При ДТЗ отмечается диффузное усиление захвата изотопа всей ЩЖ. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел (узлы), при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии. 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 узловом), об объеме ткани после резекции или тиреоидэктомии, 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 загрудинного зоба. В йододефицитных регионах сцинтиграфия ЩЖ при узловом и многоузловом зобе показана даже если уровень ТТГ находится в области нижней границе нормы. Важным показанием к сцинтиграфии ЩЖ является дифференциальная диагностика гиперфункции ЩЖ при ДТЗ и многоузловом токсическом зобе с заболеваниями, протекающими с деструктивным тиреотоксикозом (безболезновой тиреоидит, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа) [17,18].

- Рекомендовано проведение КТ и МРТ для диагностики загрудинного зоба, уточнения расположения зоба по отношению к окружающей ткани, определения смещения или сдавления трахеи и пищевода.

**(Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - Па).**

**Комментарии:** *Значительно менее информативно в этом плане рентгенологическое исследование с контрастированием барием пищевода. значительно менее информативно.*

- Рекомендовано проведение пункционной биопсии и цитологического исследования при наличии узловых образований ЩЖ, что обсуждается в отдельных рекомендациях.

**(Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - IV).**

### **2.5 Иная диагностика**

Инструментальное обследование офтальмолога при сопутствующей офтальмопатии включает как рутинные методы - визометрию, тонометрию, обследование орбитального статуса (экзофтальмометрию, определение объема движений глаза, ширины глазной щели, репозиции глаза и др.), биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию, а также исследование уточненных полей зрения (компьютерная периметрия), исследование цветового зрения по таблицам Рабкина и компьютерную томографию орбит в 2-х проекциях с обязательной денситометрией мягких тканей, при отсутствии возможности проведения компьютерной томографии возможно проведение ультразвуковое В-сканирование.

При выявлении признаков оптической нейропатии (даже латентной стадии) дополнительно проводят оптическую когерентную томографию диска зрительного нерва и макулярной области, цветное доплеровское картирование, энергетическое картирование и импульсную доплерографию для оценки кровотока в сосудах глаза и орбиты [19].

### **3. Лечение**

*В настоящее время существует три метода лечения тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова):*

- консервативное лечение;
- хирургическое лечение;
- терапия радиоактивным йодом  $^{131}\text{I}$  (РЙТ).

Важным условием планирования длительной тиростатической терапии является готовность пациента следовать рекомендациям врача (комплаентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи.

### **3.1 Консервативное лечение**

- Рекомендовано независимо от выбора метода лечения ДТЗ начинать терапию тиреотоксикоза с назначения тиреостатиков.

**(Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - IV).**

**Комментарии:** К ним относятся производные имидазола (тиамазол\*\*) и тиоурацила (пропилтиоурацил) [20]. Эти препараты подавляют действие тиреоидной пероксидазы, ингибируют окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов, в результате чего снижается синтез гормонов щитовидной железы. Кроме того, пропилтиоурацил нарушает конверсию Т4 в Т3. Период полувыведения из крови тиамазола составляет 4-6 часов, пропилтиоурацила – 1-2 часа. Длительность действия тиамазола продолжается более суток, пропилтиоурацила - 12-24 часа. Тиамазол 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

Тиамазол в начале назначаются 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 недель у 90% пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня свободного Т4 и свободного Т3. Надо помнить, что быстрое уменьшение дозы тиамазола до 5 мг в начале лечения часто приводит к декомпенсации тиреотоксикоза. Уровень ТТГ может сохраняться ниже нормы в течение 4 месяцев, несмотря на нормальные и даже пониженные концентрации тиреоидных гормонов в крови, поэтому его определение не имеет большого значения в тактике ведения больного в первые месяцы от начала лечения.

На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, пациентам с тиреотоксикозом целесообразно назначение бета-адреноблокаторов. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов используют как симптоматическое средство. По мере устранения симптомов тиреотоксикоза дозу уменьшают, а по достижении эутиреоза отменяют.

После нормализации уровня свТ4 и свТ3 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и, примерно через 2-3 недели, переходят на прием поддерживающей дозы (10 мг в день).

- Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение исходной развёрнутой гемограммы с подсчётом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а также печёночного профиля, включая билирубин и трансаминазы

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - Ia.**

- После нормализации уровня тиреоидных гормонов возможен переход на одну из двух схем тиреостатической терапии:
  1. Схема «блокируй» - подразумевает монотерапию тиреостатиком в относительно небольшой дозе (7,5 – 10 мг тиамазола) под ежемесячным контролем уровня тиреоидных гормонов. Плюсом этой схемы является назначение относительно небольшой дозы тиреостатика, относительным минусом – менее надёжная блокада ЩЖ, в связи с чем приходится часто менять дозу (титрационный режим).
  2. Схема «блокируй и замещай» - тиреостатик назначается в большей дозе (10 – 15 - 20 мг/сут) и параллельно, начиная от момента нормализации уровня свТ4 или несколько позже пациенту назначается левотироксин натрия\*\* в дозе 25 — 75 мкг в день.

#### **(Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - IV).**

**Комментарии:** *вероятность развития стойкой ремиссии одинакова при использовании схемы "блокируй и замещай" или монотерапии тиреостатиками.*

- Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов на фоне тиреостатической терапии не рекомендуется

#### **(Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - IIb).**

- **Комментарии:** *рекомендация базируется на исследованиях, показавших, что периодическое определение уровня лейкоцитов не эффективно в плане выявления агранулоцитоза. Легкие лейкопенические реакции на тиреостатиках возникают не редко, но они почти всегда транзиторны. У всех пациентов, получающих тиреостатики при фебрильных состояниях и при фарингите, ангине следует определять уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу.*

Если тиамазол выбран в качестве начальной терапии ДТЗ, то лекарственная терапия должна продолжаться около 12-18 месяцев, после чего она отменяется, если у пациента определяется нормальный уровень ТТГ. Длительную консервативную терапию в большинстве случаев не целесообразно проводить в следующих группах пациентов (имеет значение сочетание нескольких признаков (**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - IIb):**

- значительное увеличение объема ЩЖ (более 40 мл)
- длительный анамнез тиреотоксикоза (более 2 лет), включая сохранение или рецидив тиреотоксикоза после 1-2 летнего курса тиреостатической терапии
- более, чем десятикратное увеличение уровня антител к рецептору ТТГ
- тяжелые осложнения тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий)



- агранулоцитоз в анамнезе
- невозможность частого (раз в 1 – 2 месяца) контроля функции ЩЖ и наблюдения эндокринолога, в том числе вследствие низкой приверженности пациента к лечению
- Перед отменой тиреостатической терапии рекомендуется определить уровень антител к рТТГ, так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем антител к рТТГ

**(Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - IV)).**

**Комментарии:** антитела к рТТГ могут обладать не только стимулирующими, но и блокирующими свойствами. В последнем случае стойкая ремиссия может сохраняться и при определяемом уровне антител к рТТГ.

- Если у пациента с ДТЗ после отмены тиамазола вновь развивается тиреотоксикоз, рекомендовано рассмотреть вопрос о проведении радиоiodтерапии или тиреоидэктомии.

**(Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - III)).**

**Комментарии:** Частота сохранения тиреотоксикоза после отмены тиреостатических препаратов и/или его отдаленных рецидивов составляет 70% и более.

### **3.2 Терапия радиоактивным йодом**

*РЙТ - эффективный, безопасный и экономически выгодный метод лечения пациентов с различными формами токсического зоба.*

*Целью радиоiodтерапии является ликвидация тиреотоксикоза путем разрушения гиперфункционирующей ткани ЩЖ и достижение стойкого гипотиреоидного состояния.*

- У пациенток детородного возраста за 48 часов до терапии  $^{131}\text{I}$  рекомендуется провести тест на беременность.

**(Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - Ib)).**

- РЙТ при ДТЗ рекомендуется проводить в случае рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12-18 месяцев), при невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным [21].

**(Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - Ia)).**

**Комментарии:** Единственными противопоказаниями к лечению  $^{131}\text{I}$  являются беременность и грудное вскармливание

РЙТ осуществляется путем проведения целого комплекса технологических процессов, взаимно связанных между собой: предварительное обследование, радионуклидная диагностика с внутривенным введением РФП, подготовка РФП, РЙТ с пероральным введением РФП, технология дозиметрического сопровождения [22]. РЙТ может проводиться только в специализированных центрах, способных обеспечить радиационную и экологическую безопасность для больных, сотрудников и окружающей среды. РЙТ. Гипотиреоз при назначении адекватных активностей обычно развивается в течение 6-12 месяцев после введения  $^{131}\text{I}$ .

До проведения РЙТ необходимо устранить симптомы тиреотоксикоза. Пациент должен получать адекватные дозы тиреостатических препаратов до нормализации концентрации свТ4 и свТ3. Предварительная терапия тиреостатиками необходима, так как развитие радиационного тиреоидита может утяжелить симптомы тиреотоксикоза вследствие выброса ранее синтезированных тиреоидных гормонов в кровь [23]. Предшествующий прием тиреостатиков не подавляет проникновение  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ и не снижает эффективность РЙТ, если за 10-14 дней до госпитализации их отменить. При субклиническом тиреотоксикозе РЙТ можно проводить без назначения тиреостатических препаратов. Последующее наблюдение в течение первых 1-2 месяцев после терапии  $^{131}\text{I}$  должно включать в себя определение уровня свТ4 и свТ3. Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4-6 недель.

- Если тиреотоксикоз при ДТЗ сохраняется через 6 месяцев после терапии  $^{131}\text{I}$  рекомендуется повторное лечение  $^{131}\text{I}$

**(Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - IIb)).**

**Комментарии:** если гипотиреоз развивается в ранние сроки после терапии  $^{131}\text{I}$ , то есть уже примерно через 4-6 недель, он может носить транзиторный характер и после него может вновь возобновиться тиреотоксикоз [24].

- Пациентам с узловым/многоузловым токсическим зобом рекомендована терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия после подготовки тиреостатиками [25,26,27].

**(Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - IIb)).**

**Комментарии:** Длительное лечение тиамазолом целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение (престарелый возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии).

*Пациенты, которые находятся в группе повышенного риска развития осложнений за счёт усугубления тиреотоксикоза, включая пожилых и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или тяжёлым тиреотоксикозом, должны получать терапию β-блокаторами и тиреостатиками перед терапией <sup>131</sup>I и до того момента, пока не будет достигнут эутиреоз. Целью РЙТ узлового/многоузлового токсического зоба является деструкция автономно функционирующей ткани с восстановлением эутиреоза. Если тиреотоксикоз сохраняется в течение 6 месяцев после РЙТ, рекомендовано повторное назначение <sup>131</sup>I.*

*После неадекватных по объёму операции и сохранении тиреотоксикоза методом выбора лечения тиреотоксикоза является терапия радиоактивным йодом.*

### **3.3 Хирургическое лечение**

- В качестве операции выбора рекомендована тотальная тиреоидэктомия [28,29,30]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - II).**

**Комментарии:** *предельно-субтотальная или тотальная тиреоидэктомия несколько отличаются технически, но не отличаются с функциональной точки зрения – в обоих случаях исходом операции является гипотиреоз.*

*Если операция выбрана в качестве лечения ДТЗ, пациент должен быть направлен к специализированному хирургу, владеющему техникой тиреоидэктомии.*

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

- Перед проведением тиреоидэктомии рекомендовано достижение эутиреоидного состояния (нормальный уровень свТ3, свТ4) на фоне терапии тиреостатиками

**(Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - Ia).**

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

**(Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - IV).**

- После тиреоидэктомии рекомендуется определение уровня кальция, и, при необходимости, назначение дополнительно препаратов кальция и витамина Д. Препараты левотироксина натрия\*\* назначаются сразу в полной заместительной дозе из расчета, ориентировочно, 1.7 мкг/кг веса пациента. Определить уровень ТТГ следует через 6-8 недель после операции.

(Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - IV).

#### **4. Реабилитация**

Пациенты с гипертиреозом должны находиться под активным наблюдением врача-эндокринолога. Вовремя начатое адекватное лечение способствует более быстрому восстановлению эутиреоидное состояние и предотвращает развитие осложнений. До достижения эутиреоза следует ограничить физическую нагрузку и поступление йодсодержащих препаратов, отказаться от курения.

#### **5. Профилактика**

Первичная профилактика отсутствует. Однако, у пациентов, страдающих ДТЗ, отмечается гораздо больше стрессовых событий по сравнению с больными узловым токсическим зобом, у которых число стрессовых ситуаций аналогично таковому в контрольной группе. У пациентов с функциональной автономией ЩЖ развитие тиреотоксикоза может быть вызвано избыточным потреблением йода, введением йодсодержащих медикаментозных средств. Консервативное лечение ДТЗ проводится в течение 12–18 мес. Основное условие — восстановление эутиреоидного состояния и нормализация уровня св. Т3, св. Т4 и ТТГ. Пациенту показано исследование Т3 и Т4 первые 4 мес. Затем определяют уровень ТТГ. После нормализации ТТГ достаточно исследовать только его уровень. Перед отменой консервативного лечения определяют уровень антител к рТТГ. В случае рецидива тиреотоксикоза решают вопрос о радикальном лечении. Пациенты с функциональной автономией (с узловым/многоузловым токсическим зобом) после нормализации свТ3 и свТ4 направляются на радиойодтерапию или оперативное лечение.

#### **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

Пациенты с симптомами эндокринной офтальмопатии направляются на консультацию к офтальмологу. Пациенты с тиреоидной кардиопатией, нарушением ритма сердца должны наблюдаться кардиологом. При нелеченном тиреотоксикозе, отсутствии компенсации на фоне проводимого лечения, несоблюдении рекомендаций врача повышается риск развития аритмий, недостаточности кровообращения, тромбоэмболических осложнений. Гипотиреоз — не осложнение, а в большинстве случаев цель лечения.

*Осложнения и побочные эффекты терапии.*

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), ахолического кала или потемнения мочи, артралгии, болей в животе, тошноты, лихорадки или фарингита. До начала медикаментозной терапии и при каждом последующем визите пациент должен быть оповещён о том, что он должен незамедлительно прекратить приём препаратов и обратиться к врачу при появлении симптомов, которые могут быть связаны с наличием агранулоцитоза или повреждением печени. Функция печени должна быть определена у пациентов, принимающих пропилтиоурацил, испытывающих зудящую сыпь, желтуху, 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.

Агранулоцитоз является редким (0,06%), но грозным осложнением приема тиреостатиков, крайне редко возникает изолированная тромбоцитопения. До получения результатов анализа крови следует отменить прием тиреостатика. При выявлении нейтропении (абс. количество нейтрофилов  $<1.5 \times 10^9/\text{л}$ ) или агранулоцитоза (абс. количество нейтрофилов  $<0.5 \times 10^9/\text{л}$ ) прием тиреостатиков не возобновляется. Показана госпитализация. Лечение преднизолоном не эффективно. Следует отменить назначенные ранее препараты, вызывающие нейтропению: анальгин, парацетомол, бисептол, нитрофураны и т.д. Рекомендуется проведение эмпирической антибактериальной терапии препаратами широкого спектра (цефалоспорины, фторхинолоны) внутривенно. Возможно (желательно, но необязательно) применение препаратов гранулоцит-колониестимулирующих факторов (Г-КСФ): филграстим: нейпоген, нейпомакс, граноген; ленограстим: граноцит в дозе 5 мг/кг/сутки подкожно или внутривенно, вплоть до достижения абсолютного количества нейтрофилов  $1.5 \times 10^9/\text{л}$ . Контроль клинического анализа крови проводится ежедневно. Консультация гематолога по показаниям. После нормализации количества нейтрофилов и стабилизации состояния – оперативное лечение или РИТ.

К другим крайне редким тяжёлым побочным эффектам относят острый некроз печени (пропилтиоурацил), холестатический гепатит (карбимазол), волчаночно-подобный синдром и васкулит, которые могут быть ассоциированы с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий	УУР	УДД
1	Выполнено исследование уровня тиреотропного гормона в крови до начала лечения		
2	Выполнено исследование уровня свободного Т4 в крови		

3	Выполнено исследование уровня св. Т3 в крови		
4	Выполнено исследование уровня антител к рецептору тиреотропного гормона в крови		
5	Проведение УЗИ щитовидной железы		
6	Проведение ЭКГ		
7	Проведение скintiграфии щитовидной железы при наличии тиреотоксикоза и узлового/многоузлового зоба		
8	Выполнено исследование биохимических показателей крови до начала лечения		
10	Проведена консультация врача - офтальмолога при наличии симптомов ЭОП		
11.	Проведена консультация врача - кардиолога при наличии нарушений ритма сердца, фибрилляции предсердий, экстрасистолии, сердечной недостаточности		
9	Выполнено исследование биохимических показателей крови при проведении тиреостатической терапии		
10	Проведена тиреостатическая терапия препаратами группы тиамазола/пропилтиурацила		

### Список литературы

1. Свириденко Н.Ю., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса. Пробл. эндокринолог. 2011; № 2; С. 23-26.
2. 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
3. Свириденко Н. Ю. Функциональная автономия при эндемическом зобе. Пробл. эндокринолог. 2005; №1; С. 40-42
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А., Ветшев П.С., Гринева Е.Н., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э., Бельцевич Д.Г., Свириденко Н.Ю., Трошина Е.А., Петунина Н.А., Мазурина Н.В., Гарбузов П.И., Румянцев П.О., Ильин А.А., Артемова А.М. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба. Пробл. эндокринолог. 2005; №5, С. 40-42
5. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Aace/ame task force on thyroid nodules - endocr. Pract.; 2006; vol.12; P. 63 — 102

6. 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; № 12; P. 4873-4880
7. Weetman A.P. Graves" disease. *N. Engl J Med.*; 2000; Vol. 343; P. 1236 – 1248
8. Свириденко Н.Ю. Тиреотоксикоз. Национальное руководство “Общая врачебная практика” под редакцией Денисова И.Н., Лесняк О.М. ГЭОТАР – Медиа. 2013; Глава 8; С. 677-689
9. Fadeyev V. Clinical Aspects of Thyroid Disorders in the Elderly *Thyroid international.*; 2007; Vol.3
10. Toft AD. Subclinical hyperthyroidism. *N. Engl. J. Med.*; 2001; Vol.345; P. 512–516
11. Арипов М.А., Свириденко Н.Ю., Тугеева Э.Ф., Бузиашвили Ю.И. Ремоделирование левого желудочка у больных тиреотоксикозом. *Пробл. эндокринолог.* 2009; С. 11-14
12. [European Group on Graves" Orbitopathy \(EUGOGO\), Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J., Mourits M.P., Baldeschi L. et al. Clinical assessment of patients with Graves" orbitopathy: the European Group on Graves" Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. \*Eur J Endocrinol.\*2006;155\(3\):387-389](#)
13. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И., Ремизов О.В. “Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия” под ред. И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко. М.; МАИ-ПРИНТ. 2012; С. 82-91
14. Дедов И.И., Калашников В.Ю., Терехин С.А., и др. Фатальный спазм коронарной артерии у пациента с тиреотоксикозом. *Кардиология.* 2012; №11; С. 92 – 96
15. Свириденко Н.Ю., Тугеева Э.Ф., Арипов М.А., Бузиашвили Ю.И. Функциональный резерв сердца и показатели левого желудочка у больных диффузным токсическим зобом после медикаментозного восстановления эутиреоза тиамазолом. *Пробл. эндокринолог.* 2009; №3; С. 21-24
16. [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; V. 33\(8\); P. 504–507](#)
17. [Bahn RS., Burch HB., Cooper DS., Garber JR., Greenlee MC., Klein I., Laurberg P., McDougall IR., Montori VM., Rivkees SA., Ross DS., Sosa JA., Stan MN. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. \*Thyroid.\* 2011; Vol. 21](#)
18. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М. Диагностика, профилактика и лечение ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы. *Вестник РАМН.* 2006; № 2; С. 15–22
19. Красас Г. Вирсинга В. Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии. *Thyroid International.* 2005; P. 3-19
20. Свириденко Н.Ю., Колода Д.Е. Антитиреоидные средства. “В кн.: Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко”. М.; Литтерра, 2013; Глава 5; С. 85-90
21. Фомин Д.К., Свириденко Н.Ю., Румянцев П.О. Терапия радиоактивным йодом. “В кн.: Национальное руководство: Эндокринология. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко”. 2016; Глава 6; С. 381-390
22. [Esfahani AF, Kakhki VR, Fallahi B, Eftekhari M, Beiki D, Saghari M, Takavar A. Comparative evaluation of two fixed doses of 185 and 370 MBq 131I, for the treatment of Graves" disease resistant to antithyroid drugs. \*Hell J. Nucl. Med.\* 2005; V. 8\(3\); P.158-161](#)

23. 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
24. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гарбузов П.И. и др. Отдалённые результаты лечения токсического зоба радиоактивным <sup>131</sup>I. Пробл. эндокринологии. 2005; Т. 51; № 1; С. 3–10
25. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer/The American Thyroid Association Guidelines Taskforce: David S. Cooper, Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen, Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, Susan J. Mandel, Ernest L. Mazzaferri, Bryan McIver, Steven I. Sherman, R. Michael. Thyroid. 2006; Vol. 16; №2; P. 1– 33
26. Laurberg P. Multinodular goiter. Thyroid international. 2000; Vol.3
27. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Румянцев П.О., Фадеев В.В. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых. Эндокринная хирургия. 2016; Т.10; №1; С. 5-12
28. Lal G., Philip Ituarte, Electron Kebebew et al. Should Total Thyroidectomy Become the Preferred Procedure for Surgical Management of Graves" Disease. Thyroid. 2005; V.15(6); P. 569-574
29. Lepner U., Seire I., Palmistre V., Kirsimagi U. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal thyroidectomy might still be the preferred option. Medicina(Kaunas). 2008; V.44; P.22-26
30. Werga-Kjellman P., Zedenius J., Tallstedt I. et al. Surgical treatment of hyperthyroidism: a ten-year experience. Thyroid. 2001; Vol.11; P.187– 192

#### **Приложение А1. Состав рабочей группы**

Ванушко В.Э. - д.м.н., член Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»,

Петунина Н.А. - профессор, д.м.н., член Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»,

Румянцев П.О. – д.м.н., член Российских обществ специалистов по опухолям головы и шеи, ядерной медицины, Действительный член Европейской ассоциации ядерной медицины

Свириденко Н.Ю. - профессор, д.м.н., член Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»,

Трошина Е.А. - профессор, д.м.н., член Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»,

Фадеев В.В. - профессор, д.м.н., член Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», Член Европейской Тиреоидологической Ассоциации

У авторов не было конфликта интересов при создании клинических рекомендаций.

#### **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**



**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 Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASEи 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 (таблица 4).

Таблица 4. Уровни доказательности (1) и уровень рекомендаций (2)

<b>1. Уровни доказательности</b> (Агентство по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР 1992))		
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований	
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном	
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании	
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном	
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль	
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов	
<b>2. Уровень рекомендации</b> (рекомендаций Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АHRQ 1994))		
<b>Уровень рекомендации</b>	<b>Уровни доказательности</b>	<b>Описание</b>
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов.

		Указывает на отсутствие исследований высокого качества

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств

**Описание методов, использованных для анализа доказательств:** При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из неё рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников (материалов), используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

В работе использованы: Консенсус Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) (2006 год), материалы Европейской Тиреоидологической Ассоциации (ETA) (2005 год), материалы Клинических рекомендаций по диагностике и лечению тиреотоксикоза Американской Тиреоидной Ассоциации и Американской Ассоциации Клинических Эндокринологов (2011 год); Клинические рекомендации Эндокринологического общества США по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности (2012 год), Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса- Базедова), узловым/многоузловым зобом, утверждены на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» (25-28 мая 2014г.), систематические обзоры, мета-анализы и оригинальные статьи.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценке обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:** консенсус экспертов.

**Индикаторы доброкачественной практики (GoodPracticePoints – GPPs):**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

**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 рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-эндокринологов и врачей-офтальмологов 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 рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1.
  1. врач-эндокринолог
  2. врач общей практики (семейный врач)
  3. врач-офтальмолог
  4. врач-терапевт
  5. врач-радиолог
  6. врач-радиотерапевт
  7. врач ультразвуковой диагностики
  8. врач-хирург

**Рабочая группа:** Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации 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.

**Обновления клинических рекомендаций:** актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов эндокринной офтальмопатией. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

**Основные рекомендации:** сила рекомендаций (А-С), уровни доказательств (Iаb, IIаb, III, IV) приводятся при изложении текста рекомендаций.

### Приложение А3. Связанные документы

1.
  1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 902н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты»
  2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.12.2012 г. № 1597н «[Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при экзофтальме, связанном с нарушением функции щитовидной железы](#)»
  3. [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 872н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при тиреотоксикозе"](#).
  4. [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 899н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Эндокринология».](#)
  5. [Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 754н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при тиреотоксикозе"](#).

### Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Алгоритм ведения пациента с диффузным токсическим зобом, узловым/многоузловым токсическим зобом



## **Приложение В. Информация для пациентов**

Щитовидная железа вырабатывает два гормона: тироксин и очень небольшие количества трийодтиронина. Эти гормоны с током крови доставляются к каждой клетке и контролируют работу этих клеток. Если же гормонов по той или иной причине становится слишком много, развивается тиреотоксикоз.

Наиболее типичными симптомами тиреотоксикоза являются: похудение, частый пульс с неприятным ощущением сердцебиений, мышечная слабость, быстрая утомляемость. Опасен тиреотоксикоз тяжелыми изменениями, в первую очередь, со стороны сердца. Если он долго не лечится, в сердечной мышце развиваются дистрофические изменения, которые проявляются нарушениями ритма (фибрилляция или мерцание предсердий), а в дальнейшем сердечной недостаточностью. Кроме того, стойкие изменения развиваются со стороны центральной нервной системы, костей, печени и других органов; на этом фоне нарушается работа половой системы.

Существует три метода лечения тиреотоксикоза: консервативная медикаментозная терапия тиреостатическими препаратами, хирургическое лечение и терапия радиоактивным йодом. Если пациенту назначен курс тиреостатической терапии, ему необходимо регулярно принимать препараты и проходить гормональные исследования. Вероятность стойкой ремиссии, т.е., выздоровления, существенно ниже у курящих. В связи с этим им необходимо прекратить курение.

До тех пор, пока не придет в норму уровень гормонов щитовидной железы необходимо значительно ограничить физическую активность. Нередко пациентов с тяжёлым тиреотоксикозом нужно госпитализировать в эндокринологический стационар. После того, как нормализуется уровень тиреоидных гормонов физическую активность можно постепенно расширять, тем не менее, слишком интенсивные нагрузки всё-таки лучше избегать. Доказательные данные о том, что смена часовых и климатических поясов может как-то отразиться на течении заболевания на сегодняшний день отсутствуют. При передозировке тиреостатических препаратов может развиваться медикаментозный гипотиреоз. Его симптомами являются: сонливость, снижение памяти, задержка жидкости и отёчность, вялость работы кишечника, депрессия, нередко увеличение щитовидной железы. При регулярном контроле уровня тиреоидных гормонов (в начале лечения ежемесячно) можно своевременно скорректировать дозу препаратов.

Планировать беременность во время тиреостатической терапии нельзя – такая беременность несёт повышенный риск, а её ведение требует высокой квалификации эндокринолога. Если речь идет о мужчинах, принимающих тиреостатические препараты, эта терапия не является противопоказанием к зачатию ребенка.

Выбор метода лечения тиреотоксикоза не следует полностью возлагать на врача – в этом должны принимать участие и сам пациент. Врач, совместно с пациентом, должен взвесить все за и против того или иного метода лечения и его последствий. После хирургического удаления щитовидной железы или радиойодтерапии развивается гипотиреоз, который требует регулярного приема препаратов левотироксина натрия\*\*, качество жизни у пациентов при этом не страдает. Гипотиреоз — не осложнение, а в большинстве случаев цель лечения.

При не леченом тиреотоксикозе, отсутствии компенсации на фоне проводимого лечения, несоблюдении рекомендаций врача повышается риск развития аритмий, недостаточности кровообращения, тромбоэмболических осложнений.

## **Приложение Г.**