Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Гринштейн Юрий Исаевич

РЕФЕРАТ

# **Тема: «Диагностика и лечение тиреотоксикоза. Болезнь Грейвса»**

Выполнил: ординатор 1 года 111 группы кафедры Терапия ИПО Борчикова Татьяна Владимировна

Проверил: КМН, Доцент кафедры Терапия ИПО Филоненко Ирина Владимировна

Красноярск 2024

# Оглавление

# Введение………………………………………………………………………………….3

# Этиология и патогенез ………….………....……………………………………………3

# Классификация ………………………………………………….……...........................4

# Клиническая картина...................................................................................................….5

# Диагностика………………………………………...…..………………………….….....7

# Дифференциальная диагностика…………………………………………………….....8

# Лечение…….………………………………………………………………………..……9

# Список литературы……………………………………………………………..…......17

# 

**Введение.**

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

**Болезнь Грейвса (БГ, тиреотоксикоз с диффузным зобом)** —  органоспецифическое аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), клинически проявляющееся диффузным поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия (ЭОП), претибиальная микседема, акропатия)**.**

**Узловой/многоузловой токсический зоб (тиреотоксикоз с узловым/многоузловым зобом)** — заболевание ЩЖ, клинически проявляется узловым поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза, вследствие автономного, независимого от тиреотропного гормона (ТТГ), функционирования узловых образований ЩЖ.

**Эндокринная офтальмопатия** – самостоятельное аутоиммунное заболевание, тесно связанное с аутоиммунной патологией ЩЖ.

БГ является наиболее распространенной причиной тиреотоксикоза в богатых йодом географических районах, где ежегодно регистрируется 20-30 случаев на 100 000 человек.

По данным Aмериканской тиреоидной ассоциации (АTA) в 2011году распространенность тиреотоксикоза составила 1,2–1,6%, явного тиреотоксикоза — 0,5–0,6% и субклинического — 0,7–1,0% . БГ чаще встречается у женщин и имеет популяционную распространенность 1-1,5%. Примерно у 3% женщин и 0,5% мужчин БГ развивается в течение жизни. Пик заболеваемости БГ приходится на пациентов в возрасте 30-60 лет, причем повышенная заболеваемость наблюдается среди афроамериканцев.

**Этиология и патогенез**

Аутоиммунное заболевание щитовидной железы и функциональная автономия узлов щитовидной железы являются основными причинами избыточного синтеза новых гормонов щитовидной железой.

Болезнь Грейвса является одной из форм тиреотоксикоза, вызванного гиперсекрецией гормонов ЩЖ под влиянием антител к рецепторам ТТГ (рТТГ).

Патогенез: Образование антител к рТТГ → взаимодействие с рИРФ1 (рецепторами инсулиноподобного фактора роста) на поверхности тиреоцитов и орбитальных фибробластов → циркулирующие АТ к рТТГ связываются с рТТГ,усиливая выработку цАМФ → стимуляция синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов и рост тиреоцитов.

Факторы риска: Генетическая предрасположенность; Стресс; Беременность; Курение; Относительно высокое потребление йода.

**Классификация.**

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Степень зоба** | **Характеристика** |
| 0 | Зоба нет. Пальпаторно размеры каждой доли не превышают размеров дистальной фаланги большого пальца исследуемого |
| I | Размеры зоба больше дистальной фаланги большого пальца исследуемого, зоб пальпируется, но не виден |
| II | Зоб пальпируется и виден на глаз |

**Таблица 2. Классификация и патогенез тиреотоксикоза:**

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

**Клиническая картина**

Пациенты предъявляют жалобы на: повышенная возбудимость; эмоциональная лабильность; беспокойство; нарушение сна; нарушение концентрации внимания; слабость; потливость; сердцебиение; дрожь в теле; потеря веса, несмотря на нормальный или повышенный аппетит; частый стул; нарушение менструального цикла; мышечная слабость; нередко, больные отмечают увеличение ЩЖ.

Сердечные эффекты тиреотоксикоза:  Фибрилляция предсердий –  в начале носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбоэмболических осложнений; Дилатационная кардиомиопатия, которая обуславливает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности. У 40 — 50% пациентов с БГ развивается эндокринная офтальмопатия (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.

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 (приподнятые, гиперпигментированные, фиолетовые папулы с текстурой апельсиновой корки).
* Пальпация щитовидной железы: ЩЖ в 80% случаев при БГ, как правило диффузно увеличена, умеренной плотности, безболезненная, подвижная. При наложении на неё фонендоскопа можно выслушать систолический шум, что вызвано значительным усилением кровоснабжения органа. При узловом/многоузловом зобе в ЩЖ пальпируются очаговые образования.
* Сердечно-сосудистая система: При осмотре выявляется:тахикардия;увеличение пульсового давления; систолический шум; систолическая гипертензия; фибрилляция предсердий (развивается у 5-15% пациентов);тромбоэмболии сосудов (из-за ФП).
* 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; повышение риска переломов.
* ЦНС: отмечается увеличение скорости прохождения рефлексов; тремор пальцев вытянутых рук (симптом Мари).
* Глазные симптомы, сопровождающие тиреотоксикоз:с имптом 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 верх, верхнее веко передвигается кверху быстрее, чем глазное яблоко; симптом Дальримпля — расширение глазной щели с появлением белой полоски между верхним лимбом и краем верхнего века (ретракция век); имптом Штельвага — редкое мигание век в сочетании с расширением глазной щели. В норме у здоровых людей наблюдается 3 мигания в 1 мин.

**Диагностика.**

Лабораторная диагностика при болезни Грейвса: Исследование функциональной активности ЩЖ: определение базального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов в сыворотке крови: свТ4 и свТ3 . При манифестном тиреотоксикозе концентрация ТТГ должна быть низкой (< 0.1 мЕ/л), содержание в сыворотке свТ4 и свТ3 повышено. При субклиническом тиреотоксикозе при низком уровне ТТГ, уровень свТ4 и свТ3 в сыворотке крови в пределах нормы. Исследование иммунологических маркеров: антител к рТТГ. Антитела к рТТГ являются   специфическими   биомаркерами   БГ . Антитела к рТТГ является высокочувствительным и прогностическим биомаркером экстратиреоидных проявлений БГ . Антитела к рТТГ полезным прогностическим показателем фетального или неонатального гипертиреоза.

Не рекомендуется рутинное определение уровня антител к тиреопероксидазе (ТПО) и к тиреотропному гормону (ТГ) для диагностики БГ. Антитела к ТГ и ТПО выявляются у 40-60% пациентов с БГ и примерно у 80- 90% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом . При воспалительных и деструктивных процессах в ЩЖ не аутоиммунной природы антитела могут присутствовать, но их уровень чаще невысок.

Лабораторная диагностика при узловом/многоузловом токсическом зобе:исследование функциональной активности ЩЖ: определение базального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов в сыворотке крови: свТ4 и свТ3; исследование иммунологических маркеров: антител к рТТГ, ТПО, ТГ не рекомендуется; антитела к рТТГ являются специфическими биомаркерами БГ; исследование антител к рТТГ, ТПО, ТГ проводится только при дифференциальной диагностике с БГ или другими формами тиреотоксикоза.

Инструментальная диагностика при болезни Грейвса: УЗИ щитовидной железы всем пациентам с БГ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин 25 мл, эхогенность железы средняя, структура равномерная. Эхогенность железы при БГ снижена, эхоструктура обычно однородная. С целью оценки кровоснабжения щитовидной железы проводится цветное допплеровское картирование. При БГ отмечается его усиление.

Сцинтиграфия щитовидной железы для дифференциальной диагностики различных форм токсического зоба. 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.  Наиболее часто используется изотоп технеция — 99mТс-пертехнетат и 99Tc-технетрил. При БГ отмечается диффузное усиление захвата изотопа всей ЩЖ. Важным показанием к сцинтиграфии ЩЖ является дифференциальная диагностика гиперфункции ЩЖ при БГ, многоузловом токсическом зобе с заболеваниями, протекающими с деструктивным тиреотоксикозом (аутоиммунный тиреоидит (АИТ), подострый тиреоидит, амиодарон- индуцированный тиреотоксикоз 2 типа).

КТ/МРТ для исключения компрессии трахеи и пищевода. Помогают диагностировать загрудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода. Инструментальная диагностика при при узловом/многоузловом токсическом зобе: УЗИ щитовидной железы всем пациентам с узловым/многоузловым токсическим зобом. Определяют объем и эхоструктуру ЩЖ, наличие узловых образований. С целью оценки кровоснабжения проводится цветное допплеровское картирование

Сцинтиграфия щитовидной железы показана при узловом/многоузловом зобе, если уровень ТТГ ниже нормы или с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загрудинного зоба.

Пункционная биопсия и цитологическое исследование проводятся при наличии узловых образований ЩЖ. Если у пациента с БГ обнаружен узел ЩЖ, его следует оценить и лечить в соответствии с рекомендациями, касающимися узлового эутиреоидного зоба

**Дифференциальный диагноз**  
  
**Таблица 3.Дифференциальная диагностика тиреотоксикоза:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Диагноз** | **В пользу диагноза** |
| Болезнь Грейвса | Диффузные изменения на сцинтиграмме, повышенный уровень АТ к ТПО, наличие ЭОП и претибиальной микседемы |
| Многоузловой токсический зоб | Гетерогенность сцинтиграфической картины |
| Автономные «горячие» узлы | «Горячий» очаг на сканограмме |
| Подострый тиреоидит де Кервена | ЩЖ не визуализируется на сканограмме, повышенные уровни СОЭ и тиреоглобулина, болевой синдром |
| Ятрогенный тиреотоксикоз, Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз | Прием интерферона, препаратов лития, или лекарственных средств, содержащих большое количество йода (амиодарон) в анамнезе |
| ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза | Увеличение уровня ТТГ, отсутствие реакции ТТГ на стимуляцию тиролиберином |
| Хориокарцинома | Повышение уровня хорионического гонадотропина человека |
| Метастазы рака ЩЖ | В большинстве случаев была предшествующая тиреоидэктомия |
| Субклинический тиреотоксикоз | Захват йода ЩЖ может быть нормальным |
| Рецидив тиреотоксикоза | После лечения БГ |
| Struma ovarii - тератома яичника, содержащая ткань щитовидной железы, сопровождающаяся гипертиреозом | повышенный захват радиофармпрепарата в области малого таза при сканировании всего тела |

Кроме того, проводится дифференциальная диагностика с состояниями, сходными по клинической картине с тиреотоксикозом и случаями супрессии уровня ТТГ без тиреотоксикоза:тревожные состояния; феохромоцитома; синдром эутиреоидной патологии (супрессия уровня ТТГ при тяжелой соматической нетиреоидной патологии) не ведет к развитию тиреотоксикоза.

**Лечение**

В настоящее время существует три метода лечения тиреотоксикоза с диффузным/узловым зобом:

* Консервативное лечение
* Терапия радиоактивным йодом 131I
* Хирургическое лечение

**Лечение Болезни Грейвса:**

Цель лечения: Устранение клинических симптомов тиреотоксикоза; Стойкая нормализация уровня тиреоидных гормонов и ТТГ.

Лечение тиреотоксикоза, обусловленного гиперпродукцией тиреоидных гормонов, начинается с приема тиреостатиков. Назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или перед проведением курса радиойодтерапии (РЙТ), а также, в отдельных группах пациентов, в качестве базового длительного (12 – 24 месяца) курса лечения, который, в некоторых случаях, приводит к стойкой ремиссии.

При впервые выявленной манифестной БГ начинать лечение тиреотоксикоза с назначения тиреостатиков. К тиреостатикам относятся производные имидазола (тиамазол) и тиоурацила (пропилтиоуроцил). Эти препараты подавляют действие тиреоидной пероксидазы, ингибируют окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов, в результате чего снижается синтез гормонов ЩЖ. 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 БГ.

Перед началом тиреостатической терапии: Определить исходную развёрнутую гемограмму с подсчётом процентного содержания пяти типов лейкоцитов;Печёночный профиль, включая билирубин и трансаминазы.

У всех пациентов, получающих тиреостатики, при фебрильных состояниях, при фарингите и ангине следует определять уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу.

Необходимо информировать пациентов о потенциальных побочных эффектах тиреостатиков и необходимости немедленного информирования врача в случае развития у них: Желтухи; Легкой простуды; Жидкого стула; Темной мочи; Лихорадки;Фарингита ; Цистита; Агранулоцитоз является редким, но грозным осложнением приема тиреостатиков, крайне редко возникает изолированная тромбоцитопения.

При выявлении нейтропении (абс. количество нейтрофилов <1.5х10\*9/л) или агранулоцитоза (абс. количество нейтрофилов <0.5х10\*9/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 1.5х10\*9/л.

Контроль клинического анализа крови проводится ежедневно. Консультация гематолога по показаниям. После нормализации количества нейтрофилов и стабилизации состояния– оперативное лечение или РЙТ.

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.

Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов на фоне тиреостатической терапии не рекомендуется. Легкие лейкопенические реакции на тиреостатиках возникают не редко, но они почти всегда транзиторны.

Тиамазол изначально назначается в дозах: 20 — 30 — 40 мг (на 2 приема) или пропилтиоурацил — 200 — 300 – 400 мг (на 3 — 4 приема) в зависимости от тяжести тиреотоксикоза, соответственно. На фоне такой терапии спустя 3 — 4 недели удается достичь нормализация уровня свТ4 и свТ3. 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. После нормализации уровня свТ4 и свТ3 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика. Быстрое уменьшение дозы тиамазола до 5 мг в начале лечения часто приводит к декомпенсации тиреотоксикоза. После нормализации уровня тиреоидных гормонов возможен переход на одну из двух схем тиреостатической терапии: 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 надежная блокада ЩЖ, в связи с чем приходится часто менять дозу (титрационный режим).

Схема «блокируй и замещай» — тиреостатик назначается в большей дозе (10 – 15 — 20 мг/сут) и одновременно, начиная от момента нормализации уровня свТ4 или несколько позже пациенту назначается левотироксин натрия в дозе 25 — 50 мкг в день. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, пациентам с тиреотоксикозом целесообразно назначение бета- адреноблокаторов. Бета-блокаторы: пропранолол (20-40 мг каждые 6 ч) или бета — блокаторы более длительного действия (атенолол/бисопролол) назначаются для контроля адренергических симптомов, таких как учащенное сердцебиение и тремор, особенно на ранних стадиях до начала действия.

Высокие дозы пропранолола (40 мг 4 раза в день) подавляют периферическое превращение Т4 в Т3. Кардиоселективные бета- блокаторы с более высокими кардиопротекторными эффектами профилактики фибрилляции предсердий представляют собой альтернативный выбор, особенно для пациентов с бронхиальной астмой. Продолжать лечение тиреостатиками в течение 12-18 месяцев, затем лечение отменяют, если уровни ТТГ и антител к рТТГ нормализовались. Измерять уровень антител к рТТГ перед отменой приема тиреостатиков, т.к. это позволяет предсказать вероятность рецидива тиреотоксикоза. В отсутствие антител больше шансов длительной ремиссии заболевания.

При сохраняющемся повышенном уровне антител к рТТГ продолжить тиреостатическую терапию еще в течение 12 месяцев или направить пациента на радикальное лечение (РЙТ или тиреоидэктомию), предварительно обсудив с пациентом.

Следует учитывать, что антитела к рТТГ могут оставаться повышенными в связи с возможностью появления блокирующих функцию ЩЖ антител к рТТГ.

Длительную консервативную терапию в большинстве случаев не целесообразно проводить в следующих группах пациентов (имеет значение сочетание нескольких признаков: 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; тяжелые осложнения тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность); агранулоцитоз в анамнезе; невозможность частого (раз в 1 – 2 месяца в начале лечения) контроля функции ЩЖ и наблюдения эндокринолога, в том числе вследствие низкой приверженности пациента к лечению.

Частота сохранения тиреотоксикоза после отмены тиреостатических препаратов и/или его отдаленных рецидивов составляет 70% и более. Если у пациента с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) после отмены тиреостатика вновь развивается тиреотоксикоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении радиойодтерапии или тиреоидэктомии.

**Лечение радиоактивным 131 йодом (РЙТ).**

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

РЙТ при БГ проводится:

* + В случае рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12-18 месяцев)
  + Невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции)
  + Отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным
  + После неадекватных по объему операции
  + В качестве первоначального лечения БГ

Проведение РЙТ в период беременности и грудного вскармливания абсолютно противопоказаны. Рекомендуется проведение теста на беременность у пациенток репродуктивного возраста за 48 часов до проведения РЙТ с целью исключения беременности. Рекомендуется отложить зачатие как минимум на 6 месяцев после РАИ как у мужчин, так и у женщин.

Наблюдение пациентов в течение первых 1-2 месяцев после РЙТ БГ включая оценку свТ4, свТ3, ТТГ. Мониторинг тиреоидной функции следует продолжать в течение 6 месяцев с 4-6-недельными интервалами или до тех пор, пока развившийся у пациента гипотиреоз не будет компенсирован назначением левотироксина натрия. Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4-6 недель.

Рекомендуется проведение РЙТ повторно пациентам, у которых сохраняется тиреотоксикоз в течение 6 месяцев после РЙТ. Пациенты, у которых отмечается персистирующий подавленный уровень ТТГ и нормальный уровень свТ4 и свТ3, могут не требовать немедленного повторного проведения РЙТ, но необходимо наблюдение. До проведения РЙТ необходимо устранить симптомы тиреотоксикоза.

Пожилым пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией через 3-7 дней после проведения РЙТ возобновить терапию антитиреоидными препаратами с постепенной их отменой.

Среди нежелательных эффектов РЙТ может наблюдаться боль в области ЩЖ, отек и сиалоаденит.

**Оперативное лечение болезни Грейвса.**

Показания: нецелесообразности консервативной терапии; при рецидиве тиреотоксикоза после курса тиреостатической терапии; предпочтении пациента; большом объеме щитовидной железы.

До хирургического лечения БГ необходимо нормализовать уровень тиреоидных гормонов (свТ4 и свТ3). Коррекция дефицита витамина D чтобы снизить риск послеоперационной гипокальциемии.

Метод выбора хирургического лечения — тотальная тиреоидэктомия. Если достижение эутиреоидного состояния невозможно (аллергия на антитиреоидные препараты, агранулоцитоз) и существует необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии (проведение РЙТ невозможно), необходимо назначение плазмафереза или пламмерунга(назначение пациенту йодида калия непосредственно в предоперационном периоде в сочетании с β-блокаторами) .

После тиреоидэктомии: определение уровня ионизированного кальция, и, при необходимости, назначение дополнительно препаратов кальция и витамина Д; приём антитиреоидных препаратов необходимо прекратить; 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.

**Лечение во время беременности и послеродовом периоде.**

Планирование беременности при болезни Грейвса. Женщины с БГ репродуктивного возраста должны иметь стабильный эутиреоз перед попыткой забеременеть (подтвержден дважды в течение 2 месяцев на стабильном терапевтическом режиме). Беременность должна быть отсрочена на 6 месяцев после РЙТ, в этот период рекомендуется контрацепция. Тиреоидэктомия показана в случае противопоказаний или несогласия приема тиреостатиков/РЙТ. После операции эутиреоз должен быть подтвержден до зачатияю. Женщины, получавшие тиамазол, должны быть переведены на пропилтиоурацил при планировании беременности и/или в течение первого триместра беременности

Беременность и болезнь Грейвса. При выявлении у беременных женщин (особенно в первой половине беременности) подавленного уровня ТТГ (менее 0,1 мЕд/л) определить уровень свТ4 и свТ3.Дифференциальная диагностика БГ и гестационного гипертиреоза основывается на выявлении антител к рТТГ, наличии ЭОП, данных УЗИ ЩЖ; выявление антител к ТПО этого сделать не позволяет.Проведение сцинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано. Определять уровень антител к рТТГ в сыворотке крови при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ в анамнезе . Определять уровень антител к рТТГ на 18-22 неделе беременности. При повышении уровня антител к рТТГ (> 3-кратного увеличения), необходимо проведение УЗИ плода с целью выявления признаков нарушения функции ЩЖ. Если не определяются антитела к рТТГ, то риск фетального или неонатального нарушения функции ЩЖ очень низок.

Назначать минимально возможную дозу тиреостатика, режим “блокируй и замещай” противопоказан. Определять свT4 и ТТГ следует каждые 2 недели после начала терапии и каждые 4 недели после достижения целевого значения. Рассмотреть вопрос о переходе на прием тиамазола с 16 недели беременности.

Начальная суточная доза антитиреоидных препаратов зависит от тяжести тиреотоксикоза:  Тиамазол 5-15 мг, Пропилтиоурацил 50-200 мг.

Препарат выбора в первом триместре является пропилтиоурацил. Во II и III триместре пропилтиоурацил (вследствие более выраженной гепатотоксичности) следует заменить тиамазолом. Пропранолол 10–40 мг 3-4 раза в день можно использовать, однако следует избегать длительного лечения. У женщин, получающих низкие дозы тиамазола (<5-10 мг/сут) или пропилтиоурацил (<50-100 мг/сут), прием тиреостатика может быть отменен во время беременности до 6-10 недели. Обязательно контролировать функцию ЩЖ каждые 2 недели. Если у беременной женщины сохраняется эутиреоз, то функцию щитовидной железы контролируют каждые 4 недели в течение второго/третьего триместра

**Оперативное лечение:**

Показания: Тяжелое течение тиреотоксикоза; Необходимость приема высоких доз антитиреоидных препаратов; Непереносимость тиреостатика (аллергические реакции или выраженная лейкопения).

Нужно проводить во II триместре беременности, т.к. в I триместре высока вероятность спонтанного аборта, а в III — преждевременных родов.

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

Проведение РЙТ беременным абсолютно противопоказаною

Кормящим женщинам с БГ назначаются те же методы лечения, что и не кормящим женщинам. Небольшие количества тиреостатических препаратов поступают в грудное молоко, поэтому низкие дозы пропилтиоурацила (<250 мг) и тиамазола (<20 мг) считаются безопасными для матери и ребенка. Тиреостатики следует принимать после кормления ребенка грудью и в разделенных дозах. Назначать тиамазол во время лактации, учитывая опасения по поводу пропилтиоурацил-опосредованной гепатотоксичности.

Лечение Болезни Грейвса у пациентов с эндокринной офтальмопатией. Быстрая нормализация функции ЩЖ и поддержание стойкого эутиреоза у пациентов с ЭОП. У пациентов с ЭОП в легкой степени выбор методов лечения тиреотоксикоза не зависит от ЭОП.

В неактивной фазе: если методом лечения является РЙТ, то профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов не показано при отсутствии других факторов риска прогрессирования ЭОП.

В активной фазе: если методом лечения является РЙТ, то профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов показано; на терапии тиреостатиками назначение препаратов селена в течение 6 месяцев улучшает течение ЭОП и предотвращает ее прогрессирование. У пациентов со средней и тяжелой степенью ЭОП: в неактивной фазе: выбор метода лечения тиреотоксикоза не зависит от ЭОП. Если методом выбора является РЙТ, профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов не требуется при отсутствии других факторов риска реактивации ЭОП; активной фазе: быстрая нормализация функции ЩЖ и стойкое поддержание эутиреоза является приоритетным; редпочтительным методом выбора радикального лечения является тиреоидэктомия; рекомендована неотложная терапия ЭОП.

У пациентов с тяжелой степенью ЭОП:лечение тиреотоксикоза тиреостатиками; неотложное лечение ЭОП высокими дозами внутривенных глюкокортикоидов с последующей орбитальной декомпрессией при условии отсутствия эффекта от лечения в течение 2-4 х недель.

**Лечение субклинического тиреотоксикоза:**

Субклинический тиреотоксикоз (СТ) ассоциирован с повышенным риском смертности от ИБС, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, переломов и повышенной смертности у пациентов с уровнем ТТГ в сыворотке крови < 0,1 мМЕ/л. Лечение показано пациентам старше 65 лет с ТТГ, который устойчиво составляет < 0,1 мМЕ/л.

Лечение также может быть рассмотрено у пациентов старше 65 лет с уровнем ТТГ составляет 0,1–0,39 мМЕ/л из-за повышенного риска развития фибрилляции предсердий.

Лечение может быть целесообразным у более молодых (< 65 лет) пациентов с ТТГ < 0,1 мМЕ/л из-за риска прогрессирования, особенно при наличии факторов риска или сопутствующей патологии. Назначение тиреостатических препаратов в качестве первого выбора лечения субклинического тиреотоксикоза пациентам с БГ.

**Лечение тиреотоксического криза.**

Тиреотоксический криз (ТК) — опасное состояние, угрожающее жизни больного, проявляется: резким увеличением выраженности симптомов тиреотоксикоза; гипертермией; нарушением сознания; сердечной недостаточностью; диареей; желтухой.

Диагностические критерии ТК у пациентов с тяжелым течением БГ включают: лихорадку, тахикардию; аритмию; застойную сердечную недостаточность; возбуждение; бред; психоз; ступор; кому; тошноту, рвоту; диарею; печеночную недостаточность.

Мультимодальный подход к лечению пациентов с БГ и ТК:

* + Терапия антитиреоидными препаратами
  + Введение глюкокортикоидов
  + Введение бета-адреноблокаторов
  + Ликвидация гипоксии, гипертермии, дегидратации
  + Реанимационные мероприятия
  + Симптоматическая терапия
  + Пищевая поддержка
  + Респираторная помощь
  + Мониторинг в отделении интенсивной терапии

**Лечение узлового/многоузлового токсического зоба (УТЗ/МТЗ).**

Показана терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия после подготовки тиреостатиками у пациентов: пожилого возраста,с сопутствующей коморбидной патологией, предшествующей операцией на ЩЖ,с небольшим размером зоба.

Показаниями к хирургическому лечению являются:  наличие симптомов компрессии органов шеи; большой размер зоба (>80 см3); загрудинное расположение зоба.

Длительное лечение тиамазолом целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение (престарелый возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии). Пациентам с УТЗ/МТЗ, с повышенным риском развития осложнений за счёт усугубления тиреотоксикоза, включая пожилых и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или тяжёлым тиреотоксикозом, необходимо проведение терапии β-блокаторами и тиреостатиками перед терапией 131I пока не будет достигнут эутиреоз.

У пациентов с повышенным риском осложнений вследствие обострения тиреотоксикоза следует рассмотреть возможность возобновления приема тиреостатиков через 3-7 дней после проведения РЙТ.

У пациентов с УТЗ/МТЗ достаточная активность 131I, обеспечивающая ликвидацию тиреотоксикоза, должна быть введена однократно.

Наблюдение пациентов после РЙТ по поводу УТЗ/МТЗ в течение 1-2 месяцев с оценкой уровня свТ4 и ТТГ. Биохимический мониторинг следует продолжать с интервалом от 4 до 6 недель в течение 6 месяцев или до тех пор, пока у пациента не появится гипотиреоз . В дальнейшем – как минимум 1 раз в год . Если тиреотоксикоз сохраняется в течение 6 месяцев после РЙТ УТЗ/МТЗ повторное проведение РЙТ.

Если в качестве метода лечения УТЗ/МТЗ выбрана операция, у пациентов с манифестным тиреотоксикозом необходимо достижение эутиреоза на фоне терапии тиреостатиками, возможно в комбинации с β-адреноблокаторами.

После тиреоидэктомии по поводу МТЗ: измерять уровень иоинизированного кальция в сыворотке крови и паратгормона; назначать пероральную терапию препаратами кальция и витамина Д на основе полученных результатов; начинать заместительную терапию тиреоидными гормонами в дозе, соответствующей весу пациента (1,7 мкг/кг) и возрасту, причем пожилым пациентам требуется несколько меньше; ТТГ следует измерять каждые 1-2 месяца до стабильного уровня, а затем ежегодно; после гемитиреоидэктомии по поводу УТЗ: Исследовать уровень ТТГ и свТ4 через 4-6 недель после операции с целью начала приема препаратов левотироксина натрия.

Проведение РЙТ после неадекватной по объему операции по поводу МТЗ и персистенции тиреотоксикоза.

Длительное (пожизненное) лечение антитиреодными препаратами УТЗ/МТЗ:

* + Пожилым или иным больным пациентам с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни
  + Пациентам с повышенным хирургическим риском, которым противопоказано хирургическое вмешательство или РЙТ
  + Пациентам, которые предпочитают этот вариант лечения.

Антитиреодные препараты не вызывают ремиссии у пациентов с УТЗ/МТЗ. Необходимая доза тиамазола для восстановления эутиреоидного состояния у пациентов с УТЗ/МТЗ обычно составляет (5-10 мг/сут)

**Список литературы:**

* 1. Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода. Клинические рекомендации. 2020 г. // Российская ассоциация эндокринологов. Российская ассоциация врачей ультразвуковой диагностики.
  2. Узловой зоб у взрослых. Клинические рекомендации. 2016 г. // Российская ассоциация эндокринологовРациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Сompendium/ На-сонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов Р.Т., Алексеева Л.И. и др.; Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – М.: Литтера, 2007 г. – 448с.
  3. Щеголев А.А., Ларин А.А., Пантелеев И.В., Удилова А.А., Валетова Н.Ю. Гипокальциемия и гипопаратиреоз после тиреоидэктомии. /Московский хирургический журнал. // 2018 г. № 3 с. 72 11.
  4. .Edmund S. Cibas and Syed Z. Ali. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology/ Thyroid //2017 Nov. Vol 27 P/1341-1346.
  5. Thyroid image reporting and data system (TIRADS) /