DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.154-163>
УДК: 616.441-008.61:618.2 (049.3)

Тиреотоксикоз. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування Частина I

Підченко Н. С., ORCID: 0000-0002-4751-3650, e-mail: nspidchenko@gmail.com
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Thyrototoxicosis. Clinical recommendations for diagnosis and treatment Part I

Pidchenko N. S., ORCID: 0000-0002-4751-3650, e-mail: nspidchenko@gmail.com
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

щитоподібна залоза, тиреотоксикоз,
клінічні рекомендації.

Для цитування:

Підченко Н. С. Тиреотоксикоз. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування. Частина I. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. Т. 28. № 2. С. 154–163. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.154-163>

Для кореспонденції:

Підченко Наталія Сергіївна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», група ядерної медицини відділу радіології;
вул. Пушкінська, 82, Харків, Україна, 61024;
e-mail: nspidchenko@gmail.com

© Підченко Н. С., 2020

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Останнім часом у світі зростає захворюваність на тиреотоксикоз, який відзначається поліетіологічністю, різноманітністю клінічних виявів і потенційних методів лікування. Відповідне лікування вимагає точного діагнозу та залежить від супутніх захворювань та прихильності пацієнта.

Мета роботи. Висвітлити ключові положення клінічних рекомендацій з діагностики та лікування тиреотоксикозу Американської тиреоїдної асоціації та Американської асоціації клінічних ендокринологів, Ендокринологічного товариства США з діагностики та лікування захворювань щитоподібної залози, а також локальних клінічних протоколів ДУ «ІМРО НАМН України».

Матеріали та методи дослідження. Пошук в електронній базі даних публікацій за останні 5 років, які увійшли до Кохранівської бібліотеки, баз даних PUBMED і MEDLINE. Клінічні рекомендації базуються на консенсусі експертів та оцінці значущості згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями з тиреотоксикозу.

Висновки. Лікування тиреотоксикозу залишається актуальною проблемою сучасної внутрішньої медицини. Незважаючи на існуючі численні клінічно доведені протоколи лікування цієї патології, коморбідний фон пацієнтів ускладнює їх використання. Імплементація елементів наведеного протоколу дасть можливість реалізувати засади персоналізованого підходу у хворих на тиреотоксикоз.

Keywords:

thyroid gland, thyrotoxicosis, clinical recommendations.

For citation:

Pidchenko NS. Thyrotoxicosis. Clinical recommendations for diagnosis and treatment. Part I. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2020;28(2): 154–163. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukro.2.2020.154-163>

For correspondence:

Pidchenko Nataliia Serhiivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», the Research groups Radiology and Nuclear Medicine;
82, Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: nspidchenko@gmail.com

© Pidchenko N. S., 2020

ABSTRACT

Background. Currently submitted an increased rate of thyrotoxicosis, which is characterized by polyetiology, a variety of clinical manifestations and potential treatments. Appropriate treatment requires an accurate diagnosis and depends on the comorbidities and preferences of the patient. The aim of the study was to consider the pathogenesis, clinical picture and diagnosis of thyrotoxicosis.

Purpose. To highlight the key points of clinical guidelines on thyrotoxicosis diagnosis and treatment provided by the American Thyroid Association and the American Association of Clinical Endocrinologists, US Endocrine Society dealing with diagnosis and treatment of thyroid diseases as well as the local clinical protocols of SO «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Materials and methods. Based on the research in the electronic databases of last 5 years publications, which are included in the Cochrane Library, PUBMED and MEDLINE databases. Clinical guidelines are based on expert consensus and assessing the significance according to the international guideline of thyrotoxicosis.

Conclusions. Thyrotoxicosis treatment remains a challenging issue of modern internal medicine. Despite the existing numerous clinically proven protocols for the treatment of this pathology, the comorbid background of patients complicates following them. The implementation of the provided protocol elements will make it possible to introduce the principles of a customized approach in thyrotoxicosis patients.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
20.07.2020

Отримано після рецензування
Received after review
30.07.2020

Прийнято до друку
Accepted for printing
05.08.2020

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана у межах планової науково-дослідної роботи «Визначити вплив методів протипухлинної терапії на розвиток негативних наслідків лікування раку щитоподібної залози» у Державній установі «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України». Шифр теми: НАМН 02.16.

ВСТУП

Ендокринна патологія посідає, на жаль, одне з перших місць у структурі загальної захворюваності населення у світі. Кожний рік спостерігається тенденція до збільшення аутоімунних захворювань, зокрема щитоподібної залози (ЩЗ). Так, в Україні, за даними МОЗ на 2018 р., патологія ЩЗ становила 46 % від ендокринної патології у цілому, за таких умов захворюваність на тиреотоксикоз склала 1,7 % [1, 2]. Збільшення захворюваності ЩЗ потребує дослідження клінічних особливостей розвитку та перебігу зазначених патологій для оптимізації методів лікування та профілактики.

Тиреотоксикоз є поліетіологічним захворюванням, що визначає клінічні прояви та потребує потенційних схем лікування. Відповідне лікування вимагає точного діагнозу та залежить від супутніх захворювань і прихильності пацієнта. У цьому локальному клінічному протоколі (маршруті пацієнта) розглянуті питання патогенезу, клінічної картини, діагностики тиреотоксикозу з огляду на рекомендації

Американської тиреоїдної асоціації (АТА) (2016 р.) [3], Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААЕ) (2016 р.) [4], Ендокринного товариства (Endocrine Society) США (2012 р.) [5], Консенсусу Європейської групи з вивчення офтальмопатії Грейвса (EUGOGO) (2018 р.) [6].

Подана інформація буде корисною для ендокринологів, лікарів загального профілю та інших фахівців, які надають допомогу пацієнтам із цією патологією.

Мета роботи. Висвітлити ключові положення клінічних рекомендацій з діагностики та лікування тиреотоксикозу Американської тиреоїдної асоціації та Американської асоціації клінічних ендокринологів, Ендокринологічного товариства США з діагностики та лікування захворювань щитоподібної залози, а також локальних клінічних протоколів ДУ «ІМРО НАМН України».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Методи, використані для збору / селекції доказів: пошук в електронній базі даних.

Опис методів, використаних для збору / селекції доказів: доказовою базою для рекомендацій є публікації, що ввійшли в Кохранівську бібліотеку, бази даних EMBASE і MEDLINE. Глибина пошуку становила 5 років.

Методи, використані для оцінки якості та сили доказів:

- консенсус експертів;
- оцінка значущості відповідно до рівнів доказовості і класів рекомендацій (табл. 1).

Таблиця 1. Система оцінок, рекомендацій

Тип оцінки	Визначення оцінки
Рекомендація за силою	[A] – Сильна рекомендація (за або проти). Застосовується до пацієнтів у більшості випадків. Користь переважає ризик (або навпаки). [B] – Слабка рекомендація (за або проти). Краща дія може відрізнятись в залежності від обставин. Користь або ризики, добре збалансовані або невизначені. [B] – Рекомендації відсутні (недостатньо доказів за або проти)
За якістю доказів	[I] – Високий рівень доказовості з низьким ризиком упередженості, високоякісні рандомізовані дослідження, що демонструють послідовні результати, безпосередньо використані в рекомендації. [II] – Помірний рівень доказовості. Дослідження з методологічними недоліками, що демонструють несуперечливі результати або непряму доказовість. [III] – Низький рівень доказовості. Безсистемні клінічні спостереження. [IV] – Недостатній рівень доказовості

Методи, використані для аналізу доказів:

- огляди опублікованих метааналізів;
- систематичні огляди з таблицями доказів.

Опис методів, використаних для аналізу доказів: були використані матеріали Клінічних рекомендацій з діагностики та лікування тиреотоксикозу Американської тиреоїдної асоціації та Американської асоціації клінічних ендокринологів – 2016 р.; Клінічні рекомендації ендокринологічного товариства США з діагностики та лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності – 2012 р.; Консенсус Європейської групи з вивчення офтальмопатії Грейвса – 2006 р., систематичні огляди, метааналізи та оригінальні статті, European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism (2018 р.)

Методи, використані для формулювання рекомендацій: консенсус експертів.

Індикатори доброякісної практики (Good Practice Points – GPPs): пропонується доброякісна практика базується на клінічному досвіді членів робочої групи з розробки рекомендацій, конфлікт інтересів відсутній.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тиреотоксикоз, етіологія і патогенез.

Загальні відомості

Тиреотоксикоз – це клінічний синдром, обумовлений надмірним надходженням у кров і тканини організму гормонів Т4 і Т3.

Найчастіше причиною тиреотоксикозу є хвороба Грейвса (Базедова, дифузний токсичний зоб) – аутоімунне захворювання, що розвивається внаслідок вироблення антитіл до рецепторів тиреотропного гормону гіпофіза (рТТГ), клінічно проявляється ураженням ЩЗ з розвитком синдрому тиреотоксикозу у поєднанні з екстратиреоїдною патологією (ендокринна офтальмопатія, претибіальна мікседема, акропатія). Одночасне поєднання всіх компонентів системного аутоімунного процесу зустрічається відносно рідко і не є обов'язковим для встановлення діагнозу (рівень А). У більшості випадків, найбільше клінічне значення при тиреотоксикозі з дифузним зобом має ураження ЩЗ.

Про генетичну схильність до розвитку хвороби Грейвса (ХГ) свідчить виявлення циркулюючих аутоантитіл у 50 % родичів хворих на ХГ, часте виявлення у хворих гаплотипу HLA DR3, нерідке поєднання з іншими аутоімунними захворюваннями. Поєднання ХГ з аутоімунною хронічною недостатністю надниркових залоз, цукровим діабетом 1-го типу, а також іншими аутоімунними ендокринопатіями позначається як аутоімунний полігландулярний синдром 2-го типу.

Тиреотоксикоз у пацієнтів із вузловим / багатовузловим зобом виникає внаслідок розвитку функціональної автономії вузла ЩЗ. Автономію можна визначити як функціонування фолікулярних клітин ЩЗ за відсутності головного фізіологічного стимулятора – ТТГ. У випадку функціональної автономії клітини ЩЗ виходять з-під контролю гіпофіза і синтезують ТГ у надмірній кількості. Якщо продукція ТГ автономними утвореннями перевищує фізіологічну потребу, у хворого розвивається тиреотоксикоз. Це може статися в результаті природного перебігу вузлового зоба та / або після надходження в організм додаткових кількостей йоду з йодними добавками або в складі йодовмісних фармакологічних засобів.

Процес розвитку функціональної автономії триває роками і призводить до клінічних проявів функціональної автономії в основному в осіб старшої вікової групи (після 45 років) (рівень В).

Тиреотоксикоз при інших захворюваннях ЩЗ (наприклад, гострому та підгострому тиреоїдиті, раку ЩЗ), хірургічному втручанні або після дії іонізуючого випромінювання, пов'язаний із руйнуванням тиреоцитів і безпосереднім потраплянням тиреоїдних гормонів у кров. Більш рідкісні причини підвищених рівнів тиреоїдних гормонів – підгострий гранульоматозний тиреоїдит; Т4- і Т3-секретуюча тератома яєчника (автономна секреція тиреоглобуліну (ТГ) пухлинними клітинами); міхурове занесення і хоріокарцинома (ТТГ-подібна дія хоріонічного гонадотропіну); ТТГ-секретуюча аденома гіпофіза (автономна секреція ТТГ).

Під час вагітності у 2 % жінок може спостерігатися зменшення рівня ТТГ, обумовлене підвищенням концентрації хоріонічного гонадотропіну (який досягає піка до 1–12 тиж. вагітності), що дає клініку «транзиторного гестаційного тиреотоксикозу».

Таблиця 2. Класифікація тиреотоксикозу за ступенем вираженості клінічних проявів

Ступінь тяжкості	Критерії
Субклінічний (легка форма)	Установлюється на фоні даних гормонального дослідження при стертій клінічній картині. Визначається ТТГ – 0,1–0,39 мМод/л, а вільний Т4 та вільний Т3 знаходяться у крові в нормальній кількості. Цей стан може потребувати призначення тиреостатиків
Маніфестний (середньої тяжкості)	Патологічний стан із розгорнутою клінічною картиною. Визначається зниження рівня ТТГ нижче 0,1 МОд/л і підвищення вільного Т3 та / або вільного Т4 вище за норму. Цей стан потребує призначення тиреостатиків
Ускладнений (тяжка форма)	Патологічний стан із розгорнутою клінічною картиною з наявністю тяжких ускладнень: фібриляція передсердь, серцева недостатність, недостатність надниркових залоз, токсичний гепатит, дистрофічні зміни паренхіматозних органів, психоз, кахексія

Класифікація синдрому тиреотоксикозу

1. Тиреотоксикоз, обумовлений підвищеною продукцією гормонів ЩЗ

- хвороба Грейвса (ХГ);
- токсична аденома (ТА);
- йод-індукований гіпертиреоз;
- гіпертиреодна фаза аутоімунного тиреоїдиту (АІТ);
- ТТГ-обумовлений гіпертиреоз;
- ТТГ-продукуюча аденома гіпофіза;
- синдром неадекватної секреції ТТГ (резистентність тиреотрофів до тиреоїдних гормонів);
- трофобластичний гіпертиреоз.

2. Тиреотоксикоз, обумовлений продукцією тиреоїдних гормонів поза ЩЗ:

- метастази раку ЩЗ, який продукує тиреоїдні гормони;
- хоріонепітеліома.

3. Тиреотоксикоз, не пов'язаний з гіперпродукцією гормонів ЩЗ:

- медикаментозний тиреотоксикоз (передозування препаратами гормонів ЩЗ);
- тиреотоксикоз, як стадія підгострого тиреоїдиту де Кервена, післяпологовий тиреоїдит.

За ступенем вираженості клінічних проявів та гормональних порушень виділяють маніфестний, субклінічний та ускладнений тиреотоксикоз (табл. 2).

Традиційним методом визначення розмірів ЩЗ є пальпація. Для оцінки розмірів зоба використовують класифікацію, прийняту ВООЗ у 2001 році. Якщо розміри кожної з часток ЩЗ при пальпації менше за дистальну фалангу великого пальця дослідника, то такі розміри визначаються як норма. Якщо при пальпації залоза збільшена або визначається візуально, то діагностується зоб (табл. 3).

Епідеміологія

Поширеність синдрому тиреотоксикозу в Україні (станом на 01.01.2017 р.) становила 168,1 на 100 тис. населення, захворюваність населення України на тиреотоксикоз у 2017 р. становила 16,4 на 100 тис. За п'ять років приріст захворювання

становив близько 8 %. Кількість нових випадків тиреотоксикозу в 2017 році склала 6027 на 100 тис. населення. Частіше хворіють жінки, ніж чоловіки (вік 20–50 років) – приблизно у 8–10 разів. Частота тиреотоксикозу у вагітних досягає 0,1 %.

Однак в окремих областях ці показники відрізняються. Найвищий рівень захворюваності відзначається в Донецькій, Дніпропетровській і Сумській областях. Це може бути обумовлено кращими діагностичними можливостями, активним виявленням, але головним чином – станом довкілля.

Чинники ризику:

- куріння тютюну;
- найчастіше – дефіцит мікронутрієнтів (йоду та / або селену);
- рідко – надходження надлишку йоду (понад 500–1000 мкг/добу), наприклад, з амідароном;
- сімейний анамнез – генетичні варіації, особливо у жінок;
- зміни імунного статусу;
- стрес;
- вплив іонізуючого випромінювання на ЩЗ протягом життя.

Діагностичні критерії

Пальпаторно-візуальна оцінка ЩЗ: об'єм ЩЗ при ХГ може збільшуватися або бути незмінним, визначення розмірів ЩЗ не має значення для встановлення діагнозу. При пальпації тканина ЩЗ на фоні ХГ, який розвинувся нещодавно, м'яка. При активації запального процесу або тривалому перебігу процесу стає щільною, бугристою, може імітувати наявність вузлового зоба. Діагноз ХГ не може бути встановлений на підставі даних пальпації ЩЗ, а також збільшення чи зменшення її об'єму за результатами УЗД.

Ознаки і симптоми з боку серцево-судинної, центральної нервової та інших систем:

1. Нервозність, пітливість, підвищена втомлюваність, загальна слабкість.
2. Психологічні: тривожність, депресія, емоційна нестійкість.

Таблиця 3. Класифікація розмірів зоба

Ступінь зоба	Характеристика
0	Зоба нема. Пальпаторно розміри кожної частки не перевищують розмірів дистальної фаланги великого пальця дослідника
I	Розміри зоба перевищують дистальну фалангу великого пальця дослідника, зоб пальпується, але не візуалізується
II	Зоб пальпується і визначається візуально

3. Порушення центральної і симпатичної нервової систем: тремор кінцівок (симптом Марі – треміння пальців витягнутих верхніх кінцівок), тремор язика, тремор, що охоплює усе тіло (симптом телеграфного стовпа), пітливість, дратівливість, почуття неспокою, страху, гіперреактивність глибоких сухожилкових рефлексів (укорочення тривалості ахілового рефлексу, м'язова слабкість, нестійкість у позі Ромберга).

4. Серцево-судинні: серцебиття, звучні тони, підвищення артеріального тиску, функціональний систолічний шум серця, фібриляція передсердь.

5. Офтальмологічні: екзофтальм (як правило, двобічний без трофічних порушень і обмеження руху очних яблук), симптом Греффе (відставання верхньої повіки від руху очного яблука при погляді вниз), симптом Дальримпла (широке розкриття очних щілин), симптом Мебіуса (слабкість, конвергенція), симптом Кохера (рефракція верхньої повіки при швидкому переведенні погляду).

6. Порушення обміну речовин (непереносимість спеки, підвищений апетит, при цьому зменшення маси тіла, спрага).

7. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту (послаблення стулу, біль у животі, прискорення перистальтики).

Ускладнення тиреотоксикозу. Приблизно у 40–50 % пацієнтів із ХГ розвивається ендокринна офтальмопатія, яка характеризується ураженням м'яких тканин орбіти: ретробульбарної клітковини, колорухових м'язів, із залученням зорового нерва і допоміжного апарату ока (повік, рогівки, кон'юнктиви, слізної залози). У хворих розвивається спонтанний ретробульбарний біль, біль при рухах очима, еритема повік, набряк і припухлість повік, гіперемія кон'юнктиви, хемоз, проптоз, обмеження рухливості колорухових м'язів. Найбільш тяжкими ускладненнями ендокринної офтальмопатії є нейропатія зорового нерва, кератопатія з формуванням більма, перфорація рогівки, офтальмоплегія, диплопія, з боку м'язової системи – м'язова слабкість, атрофія, міастенія, періодичний параліч.

Швидкий розвиток серцевої недостатності, погіршення перебігу ІХС, фібриляція передсердь, емболія, інші серцево-судинні події та смерть.

При тяжкому тиреотоксикозі або тривалому перебігу можуть з'являтися симптоми недостатності надниркових залоз: різка адинамія, гіпотензія, гіперпігментація шкірних покривів. Тиреотоксичний криз є різким

загостренням усіх симптомів тиреотоксикозу, це тяжке ускладнення основного захворювання, що розвивається на фоні недостатності надниркових залоз.

Коментарі:

Концентрація ТТГ при тиреотоксикозі повинна бути низькою ($< 0,1$ мЕд/л), вміст у сироватці вільного тироксину (вТ4) і вільного трийодтироніну (вТ3) підвищений [доказовість І].

У деяких хворих відмічається зниження рівня ТТГ без одночасного підвищення концентрації тиреоїдних гормонів у крові [доказовість І].

Такий стан розцінюється як субклінічний тиреотоксикоз, якщо тільки він не обумовлений іншими причинами (прийомом лікарських препаратів, тяжкими нетиреоїдними захворюваннями).

Нормальний або підвищений рівень ТТГ на фоні високих показників вТ4 може вказувати на ТТГ-продукуючу аденому гіпофіза, або вибіркочуву резистентність гіпофіза до тиреоїдних гормонів. Антитіла до рТТГ виявляються у 99–100 % хворих на аутоімунний тиреотоксикоз [доказовість ІІ].

У процесі лікування або спонтанної ремісії захворювання антитіла можуть знижуватися, зникати [доказовість І] або змінювати свою функціональну активність, набуваючи властивості до блокування [доказовість ІV].

Антитіла до ТГ та тиреопероксидази (ТПО) виявляються у 40–60 % хворих на аутоімунний токсичний зоб [доказовість ІІ]. При запальних і деструктивних процесах у ЩЗ неаутоімунної природи антитіла можуть бути незначними [доказовість ІІІ].

Стандартне визначення рівнів антитіл до ТПО та ТГ для діагностики ХГ не рекомендоване [доказовість ІІ]. Визначення антитіл до ТПО та ТГ проводиться тільки для диференціального діагнозу аутоімунного і неаутоімунного тиреотоксикозу.

Зважаючи на ризики для матері та плода, а також фізіологічні особливості, вагітним рекомендовані інші норми рівнів ТТГ (табл. 5).

Диференціальна діагностика тиреотоксикозу з дифузним зобом (дифузний токсичний зоб, хвороба Грейвса) та вузловим / багатовузловим зобом проводиться з виявленням:

- тиреотоксикозом, обумовленим деструкцією тиреоїдної тканини;
- тиреотоксичною фазою АІТ;
- підгострим тиреоїдитом;
- післяпологовим тиреоїдитом;
- променевим тиреоїдитом;

Лабораторні дослідження

Таблиця 4. Лабораторні показники при тиреотоксикозі

Тест	Показники
ТТГ	Знижений менше $0,1$ мЕд/л
Вільний Т4	Підвищений
Вільний Т3	Підвищений
Антитіла до тиреопероксидази, до тиреоглобуліну	Підвищений
Антитіла до рецептора ТТГ	Підвищений
ШОЕ	Підвищена при підгострому тиреоїдиті де Кервена
Хоріонічний гонадотропін	Підвищений при хоріокарциномі

Таблиця 5. Фізіологічні (безпечні) значення ТТГ для вагітних жінок

Період вагітності	Рівні ТТГ у крові		Одиниці виміру
	АТА, 2017	ЕТА, 2018	
I триместр	0,1–2,5	0,1–2,5	МОд/л або
II триместр	0,2–3,0	0,2–3,0	мМОд/л або
III триместр	0,3–3,0	0,3–3,5	мкМОд/мл

Інструментальні методи

Таблиця 6. Інструментальні дослідження при тиреотоксикозі:

Метод дослідження	Примітка	Рівень доказовості
УЗД	Визначається об'єм та ехоструктура ЩЗ. При ХГ: дифузне збільшення об'єму ЩЗ, ехогенність ЩЗ рівномірно знижена, ехоструктура однорідна, кровопостачання посилене. При АІТ: неоднорідність ехогенності. При багатовузловому токсичному зобі (БТЗ): утворення в ЩЗ. При раку ЩЗ: гіпоехогенні утворення з нерівними контурами вузла, збільшення вузла за капсулу та кальцифікація	II
Сцинтиграфія ЩЗ. Використовується ізотоп технецію ^{99m} Tc, ¹²³ I, рідше ¹³¹ I	При ХГ відмічається підвищення та рівномірний розподіл ізотопу. При функціональній автономії ізотоп накопичує активно функціонуючий вузол, при цьому оточуюча тиреоїдна тканина знаходиться у стані супресії. При деструктивному тиреоїдиті (підгострий, післяпологовий) захват радіофармпрепарату знижений. Для ТА і БТЗ характерні «гарячі вузли», при раку – «холодні вузли»	I
	Сцинтиграфія ЩЗ показана при БТЗ, якщо рівень ТТГ нижчий за норму, або з метою топічної діагностики ектопованої тканини ЩЗ або за груднинного зоба	II
	У йододефіцитних регіонах сцинтиграфія ЩЗ при БТЗ показана також, якщо рівень ТТГ перебуває у межах нижньої норми	III
Комп'ютерна томографія	Дані методи допомагають діагностувати за груднинний зоб, уточнити розташування зоба по відношенню до оточуючої тканини, визначити зміщення або здавлення трахеї та стравоходу	II
Магнітно-резонансна томографія		
Рентгенологічне дослідження з контрастуванням стравоходу барієм		
Тонкогалькова аспіраційна біопсія та цитологічне дослідження	Проводяться при наявності вузлів у ЩЗ. Пункційна біопсія показана при всіх пальпованих вузлових утвореннях; ризик наявності раку однаковий при солітарному вузловому утворенні та багатовузловому зобі. При новоутвореннях ЩЗ виявляються ракові клітини. При АІТ – лімфоцитарна інфільтрація	II

Таблиця 7. Додаткові методи діагностики при тиреотоксикозі

Вид дослідження	Примітка	Вірогідність призначення, %
ЕКГ	Діагностика порушення ритму	100
Добовий моніторинг ЕКГ за Холтером	Діагностика порушень серця	70
Рентгенографія органів грудної клітки/флюорографія	Виключення специфічного процесу при розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН)	100
УЗД органів черевної порожнини	При наявності ХСН, токсичному ураженні печінки	50
Ехо-кардіографія	При наявності тахікардії	90
ФГДС	При наявності супутньої патології	50
Денситометрія	Діагностика остеопорозу	50

Таблиця 8. Показання до консультації спеціалістів

Лікар-спеціаліст	Показання
Невропатолог / епілептолог	Диференціальний діагноз з епілепсією
Кардіолог	При розвитку «тиреотоксичного серця», ХСН, аритмії
Офтальмолог	У поєднанні з ендокринною офтальмопатією (ЕОП) для оцінки функції зорового нерва, оцінки ступеня екзофтальму, виявлення порушень у роботі екстраокулярних м'язів
Хірург	Для вирішення питання хірургічного лікування
Онколог	При наявності злоякісного процесу
Алерголог	При розвитку побічних явищ у вигляді шкірних проявів при прийомі тиреостатиків
Гастроентеролог	При розвитку побічних явищ під час прийому тиреостатиків, при наявності претибіальної мікседеми
Акушер-гінеколог	При вагітності
Гематолог	При розвитку агранулоцитозу

Диференціальна діагностика

Таблиця 9. Диференціальна діагностика при тиреотоксикозі

Діагноз	На користь діагнозу
Хвороба Грейвса	Дифузні зміни на скінтиграмі, підвищений рівень АТ до ТПО, наявність ЕОП та претибіальної мікседеми
Багатовузловий токсичний зоб	Гетерогенність скінтиграфічної картини
Автономні «гарячі» вузли	«Гаряче» вогнище на сканограмі
Підгострий тиреоїдит де Кервена	ЩЗ не визуалізується на сканограмі, підвищені рівні ШОЕ та тиреоглобуліну, больовий синдром
Ятрогенний тиреотоксикоз, аміодарон-індукований тиреотоксикоз	Прийом інтерферону, препаратів літію або лікарських засобів зі вмістом великої кількості йоду (аміодарону) в анамнезі
ТТГ-продукуюча аденома гіпофіза	Збільшення рівня ТТГ, відсутність реакції ТТГ на стимуляцію тироліберіном
Хоріокарцинома	Підвищення рівня хоріонічного гонадотропіну людини
Метастази раку ЩЗ	У більшості випадків передувала тиреоїдектомія
Субклінічний тиреотоксикоз	Захоплення йоду ЩЗ може бути в межах норми – рівномірне
Рецидив тиреотоксикозу	Після лікування ХГ
Struma ovarii – тератома яєчника, що містить у собі тканину ЩЗ та супроводжується гіпертиреозом	Підвищене захоплення радіофармпрепарату в ділянці малого таза при скануванні усього тіла

Таблиця 10. Переваги та недоліки різних методів лікування

Метод лікування	Переваги	Недоліки
Консервативний (за допомогою медикаментозних препаратів)	Неінвазивний метод, легко коригується, гіпотиреоз виникає зрідка, можна застосовувати у дітей і вагітних	Побічні ефекти лікування, тривале лікування (1,5–2 роки), зоогенний ефект
Хірургічний	Швидка ліквідація симптомів, низька частота розвитку рецидиву (менше 5 %), висока ефективність лікування	Інвазивний метод, ускладнення (3–5 %), протипоказаний при тяжкій соматичній патології
Лікування радіоактивним йодом	Ефективний метод, низька частота рецидиву (менше 1 %), кращий метод при рецидивах	Відстрочений ефект (до 6 міс), протипоказаний при вагітності та лактації, віддалені ризики радіаційного впливу (рак щитоподібної залози та інших тканин)

- аміодарон-індукованим тиреотоксикозом;
- тиреотоксикозом, викликаним надлишковою продукцією ТТГ, унаслідок ТТГ-продукуючої аденоми гіпофіза або гіпофізарної резистентності до тиреоїдних гормонів;

- раком щитоподібної залози.

Крім того, проводиться диференціальна діагностика зі станами, які збігаються за клінічною картиною з тиреотоксикозом та випадками супресії рівня ТТГ без тиреотоксикозу:

- тривожні стани;

- феохромоцитомі;

- синдром еутиреоїдної патології (супресія рівня ТТГ при тяжкій соматичній нетиреоїдній патології) не призводить до розвитку тиреотоксикозу.

Лікування

Лікування всіх форм тиреотоксикозу спрямоване на нормалізацію балансу гормонів у крові та досягнення стану компенсації або стійкого еутиреозу, профілактику виникнення іншої патології / ускладнень.

На сьогодні є три методи лікування тиреотоксикозу:

Таблиця 11. Субклінічний гіпертиреоз (кого потрібно лікувати), АТА (2016)

Чинник	ТТГ 0,1 < Мод/л	ТТГ 0,1–0,5 Мод/л
Вік понад 65 років	Так	За ситуацією
Вік менше 65 років	Так	За ситуацією
Хвороби серця	Так	За ситуацією
Остеопороз	Так	Ні
Менопауза	За ситуацією	За ситуацією
Симптоми гіпертиреозу	Так	За ситуацією
Вік менше 65 років без симптомів	За ситуацією	Ні

- консервативний (медикаментозний);
- хірургічний;
- терапія радіоактивним йодом 131-І (РЙТ).

Рекомендації для пацієнта щодо режиму та харчування:

Режим: залежить від тяжкості стану і наявності ускладнень. Виключити фізичні навантаження, оскільки при тиреотоксикозі посилюється м'язова слабкість і стомлюваність, порушується терморегуляція, збільшується навантаження на серце.

Дієта: до встановлення еутиреозу необхідно обмежити надходження в організм йоду з контрастними речовинами, оскільки йод у більшості випадків сприяє розвитку тиреотоксикозу. Слід виключити кофеїн, тому що кофеїн може посилювати симптоми тиреотоксикозу.

Консервативне лікування

Субклінічний і маніфестний тиреотоксикоз лікується однаково, однак Американська тиреоїдна асоціація розробила уточнюючі критерії необхідності проведення тиреостатичної терапії для різних груп хворих (табл. 11).

1. Рекомендоване незалежно від вибору методу лікування ХГ починати терапію тиреотоксикозу з призначення тиреостатиків [рівень А, ІІІ].

Коментарі:

До них належать похідні імідазолу (тіамазол) і тіоурацил (пропілтіоурацил). Ці препарати пригнічують дію тиреоїдної пероксидази, інгібують окиснення йоду, йодування тиреоглобуліну і конденсацію йодтирозинів, у результаті чого знижується синтез гормонів ЩЗ. Крім того, пропілтіоурацил порушує конверсію Т4 в Т3. Період напіввиведення з крові тіамазолу становить 4–6 годин, пропілтіоурацилу – 1–2 години. Тривалість дії тіамазолу – більше доби, пропілтіоурацилу – 12–24 години.

2. Тіамазол є препаратом вибору для всіх пацієнтів, яким планується проведення консервативного лікування ХГ, за винятком лікування ХГ у першому триместрі вагітності, тиреотоксичних кризів та розвитку побічних ефектів на тіамазол, коли перевагу слід віддати пропілтіоурацилу [рівень А, ІІІ].

Коментарі:

На початку призначається тіамазол у відносно великих дозах: 30–40 мг (на 2 прийоми) або пропілтіоурацил – 300–400 мг (на 3–4 прийоми). На фоні такої терапії через 4–6 тижнів у 90 % пацієнтів з тиреотоксикозом вдається досягти еутиреоїдного стану,

першою ознакою якого є нормалізація рівнів вТ4 і вТ3. Треба пам'ятати, що швидке зменшення дози тіамазолу до 5 мг на початку лікування часто призводить до декомпенсації тиреотоксикозу. Рівень ТТГ може зберігатися нижче норми протягом 4 місяців, незважаючи на нормальні і навіть знижені концентрації тиреоїдних гормонів у крові, тому його визначення не має великого значення в тактиці ведення хворого в перші місяці від початку лікування.

Після нормалізації рівня вТ4 і вТ3 пацієнту починають знижувати дозу тиреостатику і, приблизно через 2–3 тижні, його переводять на прийом підтримуючої дози (10 мг в день).

3. Рекомендоване призначення бета-блокаторів [рівень А, ІІІ].

Коментарі:

На період до досягнення еутиреозу, а часто і на більш тривалий термін, усім пацієнтам з доведеним тиреотоксикозом при наявності його симптомів, особливо якщо йдеться про літніх пацієнтів і пацієнтів з частотою серцевих скорочень понад 90 уд/хв або із супутніми захворюваннями серця, рекомендоване призначення β-адреноблокаторів (табл. 12).

У міру усунення симптомів тиреотоксикозу дозу зменшують, а після досягнення еутиреозу скасовують.

4. Перед початком тиреостатичної терапії рекомендоване визначення вихідної розгорнутої гемограми з підрахунком процентного складу п'яти типів лейкоцитів, а також печінкового профілю, включаючи білірубін і трансамінази [рівень Б, ІІІ].

5. Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою необхідно проводити на фоні тиреостатичної терапії при фібрильних станах і при появі фарингіту [рівень А, ІІІ].

Коментарі:

Рекомендація базується на дослідженнях, які показали, що періодичне визначення рівня лейкоцитів неефективне в плані виявлення агранулоцитозу. Легкі лейкопенічні реакції на тиреостатики виникають нерідко, але вони майже завжди транзиторні. У всіх пацієнтів, які отримують тиреостатики при фібрильних станах і при фарингіті, ангіні слід визначати рівень лейкоцитів і лейкоцитарну формулу.

6. Після нормалізації рівня тиреоїдних гормонів можливий перехід на одну з двох схем тиреостатичної терапії [рівень Б, ІІІ]:

- Схема «Блокуй» передбачає монотерапію тиреостатиками у відносно невеликій дозі (7,5–10 мг тіамазолу) під щомісячним контролем рівня

Таблиця 12. Бета-адренергічна рецепторна блокада в лікуванні тиреотоксикозу

Препарат *	Дозування	Частота	Коментар
Пропанолол**	10–40 мг	3–4 рази на день	Неселективний β-адреноблокатор Найтриваліший період досліджень Може блокувати перетворення Т4 в Т3 при високих дозах Препарат вибору для вагітних та жінок із лактацією
Атенолол	25–100 мг	1–2 рази на день	β-1 селективний блокатор адренергічних рецепторів Підвищена відповідність Заборонений під час вагітності
Метопролол**	25–50 мг	2–3 рази на день	β-1 селективний блокатор адренергічних рецепторів
Надолол	40–160 мг	1 раз на день	Неселективний β-адреноблокатор Менш вивчений на сьогодні Може блокувати перетворення Т4 в Т3 при високих дозах
Есмолол	50–100 мг/кг/хв		Використовується у відділенні інтенсивної терапії при діагностиці тяжкого перебігу тиреотоксичного кризу

Примітки: * – кожен із цих препаратів був підтверджений для лікування серцево-судинних захворювань, але на даний час жоден із них не був схвалений;

** – можуть застосовуватися один раз на день.

тиреоїдних гормонів. Перевагою цієї схеми є призначення відносно невеликої дози тиреостатику, відносним недоліком – менш надійна блокада ЩЗ, у зв'язку з чим доводиться часто міняти дозу (титраційний режим).

• Схема «Блокуй і заміщуй» – тиреостатики призначаються в більшій дозі (10–15–20 мг/добу) і паралельно, починаючи від моменту нормалізації рівня вТ4 або дещо пізніше, пацієнту призначається левотироксин натрію в дозі 25–75 мкг на день.

Коментарі:

Ймовірність розвитку стійкої ремісії однакова при використанні схеми «Блокуй і заміщуй» або монотерапії тиреостатиками.

7. Якщо тіамазол обраний для початкової терапії ХГ, то лікарська терапія повинна тривати близько 12–18 місяців, після чого вона скасовується, якщо у пацієнта визначається нормальний рівень ТТГ [рівень А, І].

Коментарі:

Антитіла до рТТГ можуть мати не тільки стимулювальні, а й блокувальні властивості. В останньому випадку стійка ремісія може зберігатися і при визначеному рівні антитіл до рТТГ.

8. Тривала консервативна терапія в більшості випадків не є доцільною в таких групах пацієнтів (має значення поєднання кількох ознак) [рівень А, І].

Коментарі:

- Значне збільшення обсягу ЩЗ (більше 40 мл).
- Тривалий анамнез тиреотоксикозу (понад 2 роки), включаючи збереження або рецидив тиреотоксикозу після 1–2-річного курсу тиреостатичної терапії.
- Більш ніж десятиразове підвищення рівня антитіл до рецептора ТТГ.
- Тяжкі ускладнення тиреотоксикозу (фібриляція передсердь).
- Агранулоцитоз в анамнезі.

• Неможливість частого (раз на 1–2 місяці) контролю функції ЩЗ і спостереження ендокринолога, у тому числі внаслідок низької прихильності пацієнта до лікування.

• Перед скасуванням тиреостатичної терапії рекомендовано визначити рівень антитіл до рТТГ, оскільки це допомагає в прогнозуванні результату лікування: більше шансів на стійку ремісію мають пацієнти з низьким рівнем антитіл до рТТГ.

9. Якщо у пацієнта з ХГ після скасування тіамазолу знову розвивається тиреотоксикоз, рекомендовано розглянути питання про проведення радіоїодотерапії або тиреоїдектомії [рівень Б, ІІІ].

Коментарі:

Частота збереження тиреотоксикозу після скасування тиреостатичних препаратів і / або його віддалених рецидивів становить 70 % і більше.

Пролонговану терапію малими дозами тиреостатиків протягом 12–18 міс. можна рекомендувати пацієнтам, які віддають перевагу цьому варіанту лікування з урахуванням усіх його недоліків.

ВИСНОВКИ

Лікування тиреотоксикозу залишається актуальною проблемою сучасної внутрішньої медицини. Незважаючи на існуючі численні клінічно доведені протоколи лікування цієї патології, коморбідний фон пацієнтів ускладнює їх використання. Імплементация елементів наведеного протоколу дасть можливість реалізувати засади персоналізованого підходу у хворих на тиреотоксикоз.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Надалі є необхідним періодичний моніторинг міжнародних рекомендацій щодо корекції та перегляду протоколу з діагностики та лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності та в післяпологовому періоді.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Зелінська Н. Б., Ларін О. С. Патологія щитоподібної залози у дитячого населення України. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2016. № 3 (55). С. 76–81.
2. Чукур О. О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2019. № 4. С. 19–25. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.4.10020>
3. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis / D. S. Ross, H. B. Burch, D. S. Cooper et al. *Thyroid*. 2016. Vol. 26 (10). P. 1343–1421. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
4. Task Force on Thyroid Nodules. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules–2016 update / H. Gharib, E. Papini, J. R. Garber et al. *Endocr Pract*. 2016. Vol. 22 (5). P. 622–39. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP161208.GL>
5. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline / L. DeGroot, M. Abalovich, E. Alexander et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97 (8). P. 2543–65. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803>
6. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism / G. J. Kahaly, L. Bartalena, L. Hegedüs et al. *Eur Thyroid J*. 2018. Vol. 7 (4). P. 167–186. DOI: <https://doi.org/10.1159/000490384>

REFERENCES

1. Zielinska NB, Larin AS. Thyroid disease in the child population in Ukraine. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2016; 3(55): 76–81.
2. Chukur OO. Dynamics of morbidity and expansion of pathology of the thyroid gland among adult population of Ukraine. *Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine*. 2019; 4: 19–25. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.4.10020>
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26(10): 1343–1421. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
4. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L et al. Task Force on Thyroid Nodules. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules–2016 update / H. Gharib, E. Papini, J. R. Garber et al. *Endocr Pract*. 2016; 22(5): 622–639. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP161208.GL>
5. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8): 2543–2565. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803>
6. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018; 7(4): 167–186. DOI: <https://doi.org/10.1159/000490384>

Конфлікт інтересів

Автор не має фінансової або іншої зацікавленості, яка могла б вплинути на висновки, а також не має відношення до продажу, виробництва чи поширення інформації щодо препаратів, зазначених у протоколі.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Conflict of interest

The developer of the protocol has no financial or other interest that could affect the conclusions, nor does he have anything to do with sale, production or dissemination of the information on the medical agents mentioned in the protocol.

Funding information

Financed by the State budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Підченко Наталія Сергіївна – молодший науковий співробітник відділу радіології групи ядерної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, Харків, Україна, 61024;
e-mail: nspidchenko@gmail.com,
тел. +38(057) 725-50-72.

Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації, написання тексту рекомендацій, переклад англійською мовою.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Pidchenko Nataliia Serhiivna – junior researcher of the Research groups Radiology and Nuclear Medicine State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82, Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: nspidchenko@gmail.com,
тел. +38(057) 725-50-72.

Author contributions: collection, processing, analysis of information, preparing the recommendations text, translation into English.