

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра
Д.Л. Пиневиц

2016г.

Регистрационный № 253-1215

**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

АВТОРЫ:

к.м.н. М.Л.Луцик, С.В. Шиманец, Н.М.Дудик, к.м.н. Н.А.Ярошевич,
И.С.Бенедиктов, д.м.н., профессор Л.И. Данилова

Минск, 2015

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич
18.03.2015
Регистрационный № 259-1215

**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

АВТОРЫ: канд. мед. наук М.Л. Лущик, С.В. Шиманец, Н.М. Дудик, канд. мед.
наук Н.А. Ярошевич, И.С. Бенедиктов, д-р мед. наук, проф. Л.И. Данилова

Минск 2015

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД 2-го типа — сахарный диабет 2-го типа
ЩЖ — щитовидная железа
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
ТТГ — тиреотропный гормон
св.Т4 — свободный тироксин
св.Т3 — свободный трийодтиронин
ТПО-АТ — антитела к тиреоидной пероксидазе
ТГ-АТ — антитела к тиреоглобулину
ТТГ-Р-АТ — антитела к рецептору ТТГ
СГСГ — сексгормонсвязывающий глобулин
ИЛ-6 — интерлейкин-6
ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия
АД — артериальное давление

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) представлены методы, которые могут быть использованы в комплексе медицинских услуг, направленных на своевременную диагностику и лечение заболеваний щитовидной железы, сочетающихся с сахарным диабетом 2-го типа и потенцирующих кардиоваскулярные риски.

Инструкция предназначена для врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-эндокринологов, врачей-кардиологов, иных врачей-специалистов, оказывающих помощь пациентам с сахарным диабетом 2-го типа.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Цифровой ультразвуковой диагностический аппарат со стандартным набором программного обеспечения и расходные материалы к нему.
2. Диагностические наборы 2 и 3-го поколений для определения уровня ТТГ, св.Т4, св.Т3, ТГ, ТГ-АТ, ТПО-АТ, ТТГ-Р-АТ, ТВII, ИЛ-6, СГСГ.
3. Иммуноферментный анализатор для определения концентраций гормонов и антител в сыворотке крови.
4. Цифровая γ-камера для сцинтиграфии ЩЖ.
5. Оборудование для цитологического исследования пунктатов ЩЖ.
6. Зарегистрированные в Республике Беларусь лекарственные средства левотироксина натрия и метимазола.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Е11 Сахарный диабет 2-го типа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Этап 1. Оценка параметров тиреоидного статуса у пациента с СД 2-го типа

Проводится врачом общей практики, врачом-терапевтом, врачом-эндокринологом, врачом-кардиологом при первом обращении пациента с нарушением параметров гликемии и верификацией диагноза сахарного диабета 2-го типа с учетом высокой вероятности любых возможных ассоциаций с заболеваниями щитовидной железы (в соответствии с рисунком 1) и включает следующие мероприятия: медицинский осмотр с обязательной пальпацией щитовидной железы, определение уровня ТТГ в сыворотке крови.

Исходя из ожидаемого эффекта от лечения и в зависимости от концентраций ТТГ в сыворотке крови, устанавливаются целевые уровни ТТГ и дальнейший алгоритм ведения пациента в соответствии с таблицей 1.

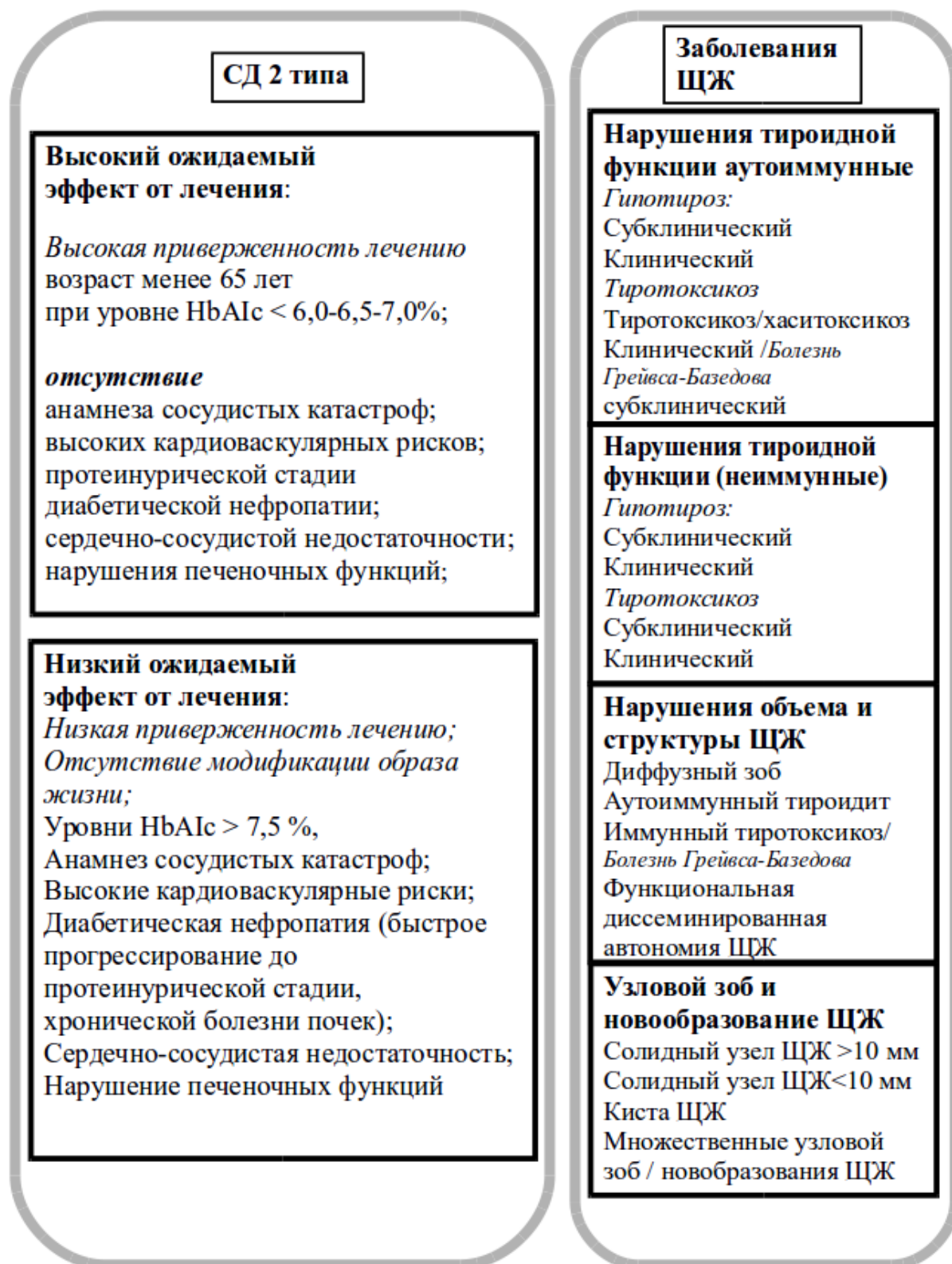


Рисунок 1. — Варианты сочетания СД 2-го типа (с различным ожидаемым эффектом от лечения) и заболеваний ЩЖ

Таблица 1. — Диагностические и лечебные мероприятия у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от концентрации ТТГ, возрастного интервала, ожидаемого эффекта от лечения

Концентрация ТТГ, мМЕ/л	Клинический статус (вариант нарушения функции ЩЖ, возрастной интервал, ожидаемый эффект от лечения)	Диагностические и лечебные мероприятия
<0,5	Тиреотоксикоз (независимо от возраста, ожидаемого эффекта от лечения)	<i>Переход к этапу 2 — дифференциальная диагностика тиреотоксикоза</i>
От 0,5 до 1,0	Субклинический тиреотоксикоз (независимо от возраста, ожидаемого эффекта от лечения)	<i>Переход к этапу 2 — дифференциальная диагностика тиреотоксикоза</i>
1,0–2,5	Оптимальный интервал (возраст до 55 лет, независимо от ожидаемого эффекта от лечения)	Отсутствие вмешательства
2,5–3,5	Репродуктивный возраст (независимо от ожидаемого эффекта от лечения)	Целевой уровень ТТГ в интервале 1,0–2,5 мМЕ/л Титрация дозы лекарственного средства левотироксина натрия 25–50–75 мкг/сут
	Допустимый интервал для лиц старше 40 лет (независимо от ожидаемого эффекта от лечения)	Отсутствие вмешательства
3,5–4,5	Высокий ожидаемый эффект от лечения и высокая приверженность лечению, возраст старше 55 лет	Достижение целевого уровня ТТГ в интервале 1,0–3,0 мМЕ/л (титрация лекарственного средства левотироксина натрия в дозе 25–50 мкг/сут)
	Высокий ожидаемый эффект от лечения и высокая приверженность лечению, репродуктивный возраст	Достижение целевого уровня ТТГ в интервале 1,0–2,5 мМЕ/л
	Низкий ожидаемый эффект от лечения и/или низкая приверженность лечению, возраст старше 55 лет	Отсутствие вмешательства
4,5–7,0	<i>Переход к этапу 2 — дифференциальная диагностика вариантов гипотиреоза</i>	
	Субклинический гипотиреоз, высокий ожидаемый эффект от лечения и высокая приверженность лечению, возраст старше 55	Целевые уровни ТТГ в интервале 1,0–3,5 мМЕ/л Лекарственное средство левотироксина натрия в дозе 25–50–75 мкг/сут для достижения ТТГ в интервале 1,0–3,5 мМЕ/л
	Субклинический гипотиреоз, высокий ожидаемый эффект от	Целевые уровни ТТГ в интервале 1,0–2,5 мМЕ/л

	лечения и высокая приверженность лечению, репродуктивный возраст	Лекарственное средство левотироксина натрия в дозе 25–50–75 мкг/сут для достижения ТТГ в интервале 1,0–2,5 мМЕ/л
	Субклинический гипотиреоз, низкий ожидаемый эффект от лечения и/или низкая приверженность лечению	Отсутствие вмешательства
>7,0–10	Гипотиреоз, высокий ожидаемый эффект от лечения и высокая приверженность лечению, возраст старше 55 лет	Целевые уровни ТТГ в интервале 1,0–3,5 мМЕ/л
	Гипотиреоз, высокий ожидаемый эффект от лечения и высокая приверженность лечению, репродуктивный период	Целевые уровни ТТГ в интервале 1,0–2,5 мМЕ/л
	Гипотиреоз, низкий ожидаемый эффект от лечения и/или низкая приверженность лечению	Целевые уровни ТТГ в интервале 3,5–7,0 мМЕ/л

Особое внимание обращают на индивидуально неоптимальные величины ТТГ для соответствующего возраста. У пациентов со значениями ТТГ выше 3,5 мМЕ/л дополнительно проводится определение концентраций св.Т4 и ТПО-АТ. При значениях ТТГ <1,0 мМЕ/л показано определение св.Т4 (при необходимости — св.Т3).

Пациенты с индивидуально неоптимальными значениями ТТГ и/или лабораторно подтвержденным тиреотоксикозом или гипотиреозом переходят на этап 2.

Этап 2. Дифференциальная диагностика нарушений тиреоидного статуса

2.1. Дифференциальная диагностика иммунного и неиммунного гипотиреоза:

а) иммунный генез гипотиреоза верифицируют при наличии диагностических концентраций антител к ТПО-АТ (выше диагностического порога для используемого набора реагентов) в сочетании со снижением функции ЩЖ;

б) при подтверждении иммунного генеза гипотиреоза проводят сонографическое исследование ЩЖ в плановом порядке.

2.2. Дифференциальная диагностика иммунного и неиммунного тиреотоксикоза:

2.1. Определение антител к рецептору ТТГ (типа ТВII/TSHR-SAb).

Диагноз иммунного тиреотоксикоза устанавливают при концентрациях ТТГ-Р-АТ выше диагностического порога для используемого набора реагентов.

Примечание: Для дополнительных методов дифференциальной диагностики субклинических форм тиреотоксикоза определяют концентрации СГСТ (повышение концентрации в 1,5–2 раза), ИЛ-6 (повышение концентрации не менее, чем в 1,5–2 раза при исключении острых инфекций).

2.2. При верификации иммунного генеза тиреотоксикоза проводят сонографическое исследование ЩЖ в плановом порядке.

2.2. При верификации неиммунного генеза тиреотоксикоза выполняют скинтиграфию и сонографическое исследование ЩЖ.

Этап 3. Диагностика новообразований ЩЖ

После выявления новообразований в ЩЖ при первичном осмотре проводится обследование на специализированном уровне оказания медицинской помощи.

3.1. Ультразвуковое исследование ЩЖ и органов шеи

Клинический осмотр, пальпация щитовидной железы и ультразвуковое исследование ЩЖ и органов шеи, заполнение стандартизированного протокола сонографического осмотра и заключения (в соответствии с приложением 1 к инструкции) с отнесением пациента к группе низкого риска тиреоидного рака — группа 1 или высокого риска — группа 2 (в соответствии с приложением 2).

3.2. ТАБ новообразований ЩЖ и их цитологическое исследование

ТАБ ЩЖ выполняется под сонографическим контролем с забором цитологического материала из как минимум двух различных участков новообразования (центр-периферия либо двух сонографически различных солидных участков) с последующим заполнением протокола ТАБ (приложение 3).

3.3. Цитологическое исследование пунктата ТАБ

Оценка пунктата с заполнением протокола цитологического исследования пунктата ЩЖ и формулировкой окончательного цитологического диагноза (приложение 4).

3.4. Принятие решения о плане наблюдения или лечения пациента:

- *доброкачественный процесс* — сонографический осмотр 1 раз в 2 года;
- *неопластический процесс* — окончательная верификация диагноза происходит в специализированном учреждении здравоохранения (МГКОД, РНПЦ О и МР им. Н.Н. Александрова, РНПЦ РМ и ЭЧ, РЦМР и Б, областные эндокринологические и онкологические диспансеры). В случае цитологического диагноза фолликулярной неоплазии, папиллярной карциномы показано хирургическое лечение в учреждении здравоохранения Республики Беларусь, оказывающем специализированную онкологическую помощь.

Этап 4. Диспансерное наблюдение пациента с СД 2-го типа в зависимости от варианта сочетания с заболеванием ЩЖ

План диспансерного наблюдения пациентов формируется в соответствии с этапами 4а и 4б приложения 5 к инструкции, исходя из возможных вариантов сочетания СД 2-го типа и различных заболеваний ЩЖ, а также в зависимости от ожидаемого эффекта от лечения.

Протокол сонографического исследования ЩЖ

Ф.И.О. пациента

Возраст

Дата обследования

Фамилия врача

ОБЪЕМ ЩЖ	Линейные размеры ЩЖ, см			Объем доли ($A*B*C*0,479$)	Объем ЩЖ, см ³	% увеличения (уменьшения) относительно нормы
	высота (П/з)	Ширина	Длина	см ³		
Правая доля						
Левая доля						
Перешеек						

ЭХОСТРУКТУРА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: однородная/неоднородная

Усиленная васкуляризация/дилатация сосудов (выраженная, умеренная, без особенностей)

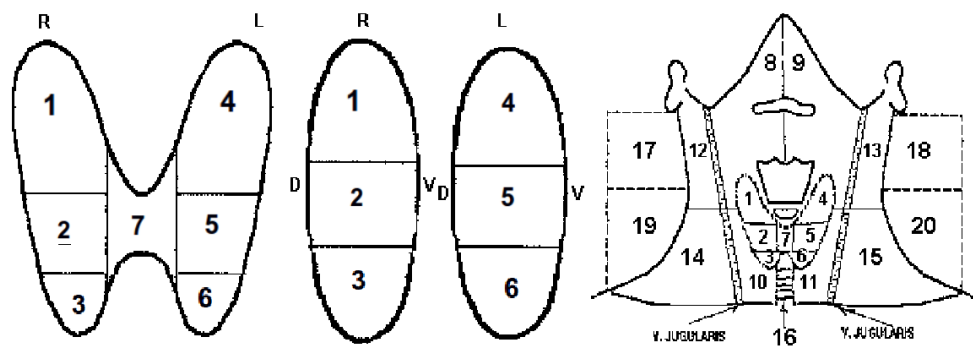
Гиперэхогенная тяжесть (нет, да, выраженная, умеренная)

Эхогенность ЩЖ: изо-, гипо-, гиперэхогенная

Особенности развития: (нет, да)

УЗЛОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩЖ: (не выявлены, единичные, множественные)

Узловые образования	Номер узла/очага			
	N1	N2	N3	N4
Локализация (номер сегмента по схеме)				
Размеры, см высота*ширина*длина				
Объем, см ³				
Форма				
Эхогенность/текстура				
Локализация узла по отношению к капсуле ЩЖ				
Контур узла				
Структура образования				
Солидный/кистозный				
Кальцинаты				
Тип кровотока				
Хало				



РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ: (нет, единичные, множественные)

ЛОКАЛИЗАЦИЯ глубокие яремные верхние/средние/нижние надключичные, предгортанные, предтрахеальные, паратрахеальные, по ходу добавочного нерва (поверхностные) _____

ФОРМА ЛИМФОТИЧЕСКОГО УЗЛА _____

ЭХОСТРУКТУРА ЛИМФОТИЧЕСКОГО УЗЛА

Гипоэхогенный , Изоэхогенный _____

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Форма стратификации групп риска по развитию рака ЩЖ

Клинико-anamнестические признаки		Сонографические признаки		
Радиационное облучения, облучение головы и шеи	Высокая пальпаторная плотность образования ЩЖ		высокий риск рака ЩЖ	низкий риск рака ЩЖ
		Эхогенность/ текстура	Гипоэхогенная текстура	Гиперэхогенная текстура
Дети и подростки, возрасте до 18 лет на момент осмотра/ установления диагноза	Рост объема новообразования № _____ (по схеме)	Структура образования	Гомогенная или гомогенная с включениями	Губчатая, ячеистая
		Солидное образование	От 10 мм	От 5 мм
Возраст до 18 лет на момент аварии на ЧАЭС	на фоне нормального (менее 2,5 мМЕ/л) или низкого уровня ТТГ (менее 1,0 мМЕ/л);	Кистозное или преимущественно кистозное образование	От 20 мм	От 10 мм
Средний возраст (45–60 лет)		Кальцинаты	Микрокальцинаты	Крупные, грубые кальцинаты (за исключением анамнеза медуллярного рака)
Субклинический и клинический гипотиреоз	Акромегалия	Тип кровотока	Центральный тип кровотока	Периферический кровоток; отсутствие гипervasкуляризированного центра;
Метаболический синдром	Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 и 2-го типов	Контур узла	Неровные / нечеткие	Четкий, ровный
		Локализация узла по отношению к капсуле ЩЖ	Перикапсулярно с деформацией контура доли ЩЖ	Интралобулярно, на расстоянии от 3 мм до края доли
Сахарный диабет 2-го типа	Семейный анамнез медуллярного (или признаки и симптомы) или	Хало	Прерывистое, не на всем протяжении образования	Отсутствует или непрерывное
		Форма	Вертикально-	Овальная, округлая

	папиллярного рака щитовидной железы		вытянутая высота>ширина;	высота=ширина или высота<ширина
		Артефакты визуализации		Затенение в виде «хвоста кометы» за кистозным новообразованием
Ожирение	Семейный анамнез симптомов множественных эндокринных неоплазий 1 и 2-го типов	Регионарные лимфоузлы	Округлые, изоэхогенные, размером более 10 мм, без структурной дифференцировки	Овальные, гипоэхогенные, размером до 10 мм в наибольшем измерении
		Скорость увеличения объема образования в динамике наблюдения	Подтвержденный рост объема узла более 30 % от начального за 12 мес. наблюдения и более (при сочетании с любым другим признаком)	Стабильный объем в динамике наблюдения

Процедура тонкоигольной биопсии

1. Дата выполнения _____

Фамилия врача _____

2. Место проведения _____

3. Под контролем УЗИ Да Нет Размер иглы: |_|_|_|_|

4. Тип образования: Узел ЩЖ , Лимфоузел ,

Зоб , Другое (уточнить) _____

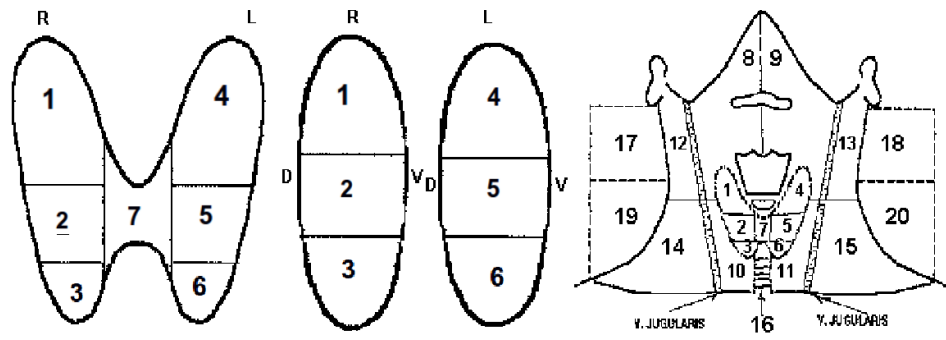
5. Биопсия

— Образование	Узел				Лимфоузел				Другое			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	
По данным УЗИ												
Число стекол												
Номер/код стекла												
Полученный материал:												
Достаточно												
Недостаточно												
Тип биоптата:												
Эпител. клетки												
Коллоид												
Кровь												
Кистозная жидкость												
Прозрачная												
Бесцветная												
Желтоватая												
Кровянистая												

6. Осложнения Да Нет

Описать _____

Фамилия эксперта _____ Подпись _____



Цитологическое заключение о результатах тонкоигольной биопсии

1. Дата: _____

2. Фамилия врача-цитолога :

Биоптируемое образование		1	2	3
Код локализации по УЗИ		□□□□	□□□□	□□□□
№ биопсии (до 3 на повреждение)				
Описание:				
Коллоид				
Макрофаги				
Лимфоциты				
Клетки Гюртля				
Фолликулярный эпителий				
Пролиферация - умеренная				
- выраженная				
- атипичная				
Характер клеточных скоплений				
- единичные клетки				
- кластеры				
- пласты				
- фолликулярный				
- папиллярный				
-солидный				
Ядерные бороздки				
Ядерные включения				
Гигантские клетки				
Псаммомные тела				
Недифференцированные клетки				
Другие (указать)				
Оценка адекватности				
Удовлетворительно для диагноза				
Диагностическая надежность ограничена недостаточной целлюлярностью				
Неудовлетворительно для диагноза из-за недостаточности эпителиальных клеток или по техническим причинам				
Заключение				
КАТЕГОРИЯ	ОПИСАНИЕ			
Цитол.ответа				
1 - Неинформативно	Нет диагноза			

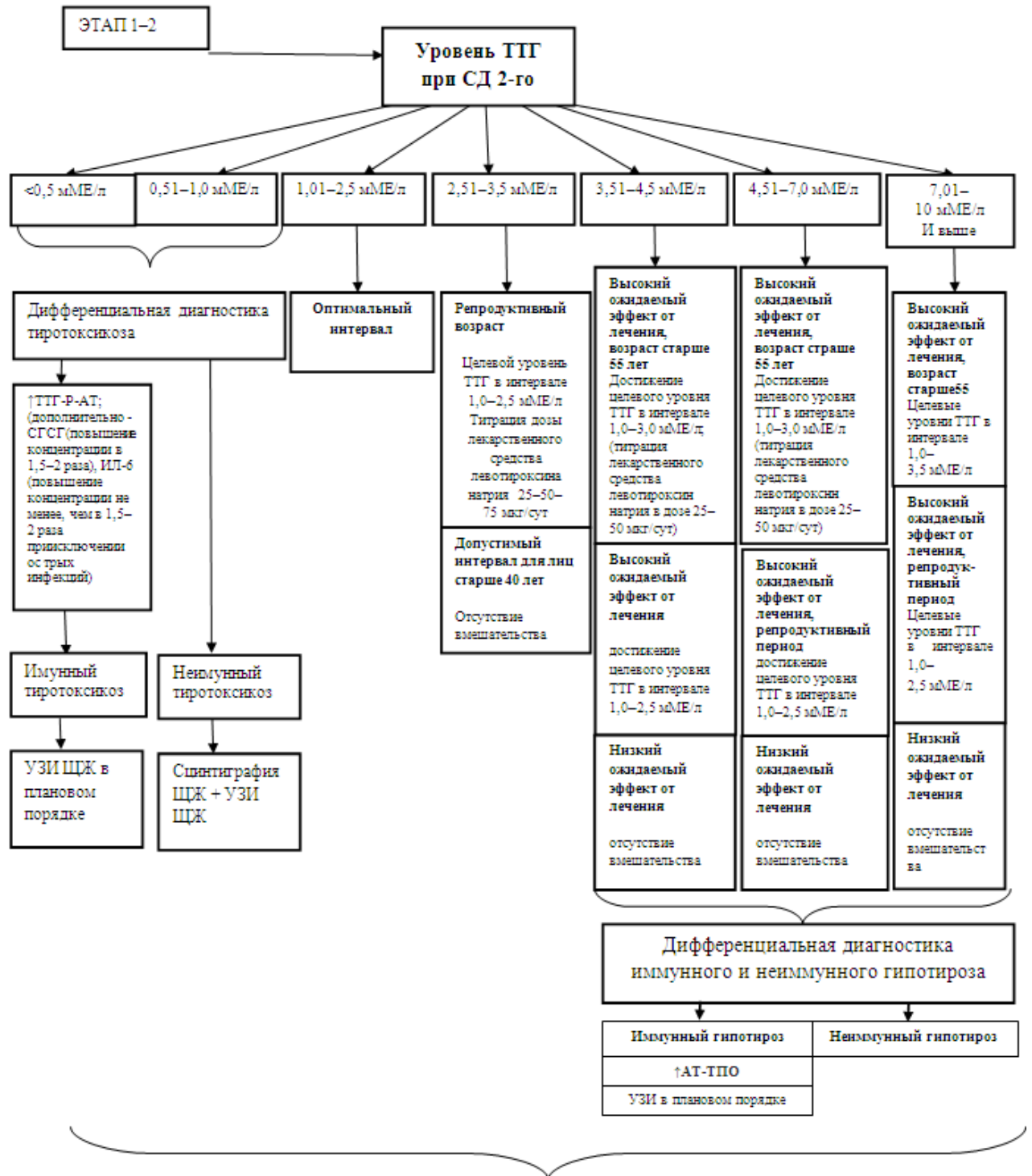
2 — Доброкачественный процесс	Узловой зоб																			
	Киста																			
	Коллоидный узел																			
	Аденоматозная гиперплазия																			
	Лимфоцитарный (аутоиммунный) тиреоидит																			
	Гранулематозный (подострый) тиреоидит																			
3- Неопределенно	Фолликулярное поражение неопределенного значения																			
4 - Фолликулярная опухоль	Подозрение на неопластический процесс (уточнить)																			
	фолликулярная неоплазма																			
	Гюртле-клеточная неоплазма																			
5 - Подозрение на злокачественный процесс	Подозрение на папиллярную карциному																			
	Подозрение на медуллярную карциному																			
	Подозрение на метастаз другой опухоли в щитовидную железу																			
	Подозрение на лимфому																			
6 - Злокачественный процесс (подтвержденный рак)	Папиллярная карцинома																			
	Папиллярная карцинома с фолликулярным компонентом																			
	Низкодифференцированная карцинома																			
	Медуллярная карцинома																			
	Анапластическая карцинома																			
	Плоскоклеточная карцинома																			
	Метастатическая карцинома																			
	Лимфома																			

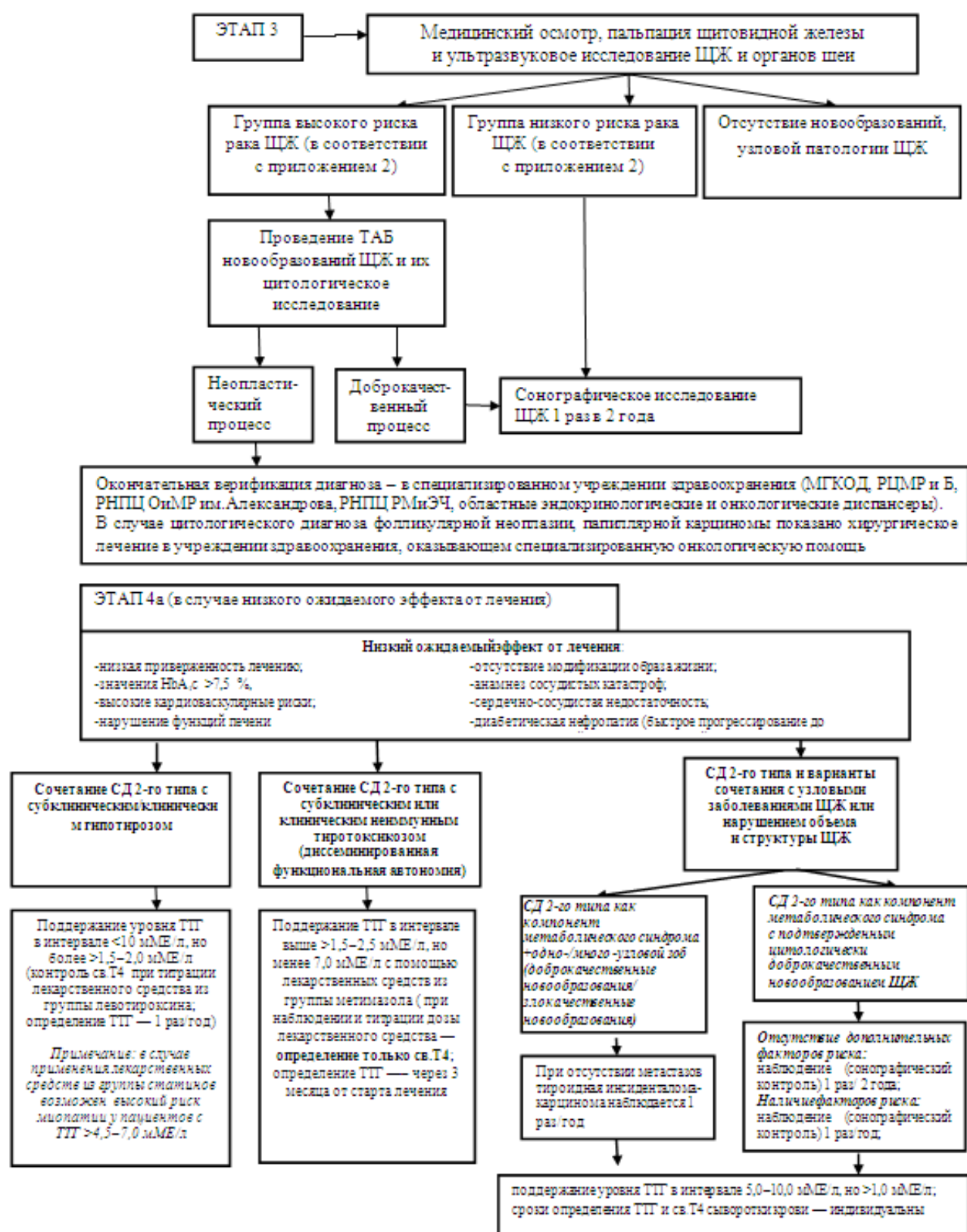
3. Заключение (с указанием окончательного диагноза и категории 1–6):

врача: _____

Подпись

Схема применения алгоритмов диагностики и лечения сочетанных заболеваний щитовидной железы у пациентов с СД 2-го типа





ЭТАП 46 (в случае высокого ожидаемого эффекта от лечения)

Высокий ожидаемый эффект от лечения:

- высокая приверженность лечению
- возраст менее 65 лет при уровне HbA1c <6,0–6,5–7,0 %
- отсутствие анамнеза сосудистых катастроф
- отсутствие высоких кардиоваскулярных рисков
- отсутствие протенирической стадии диабетической нефропатии
- отсутствие сердечно-сосудистой недостаточности
- отсутствие нарушения функций печени

Сочетание СД 2-го типа с субклиническим или клиническим гипотирозом

Сочетание СД 2-го типа с субклиническим или клиническим неиндуцированным тиреотоксикозом (диссеминированная функциональная автономия)

Сахарный диабет 2-го типа и варианты сочетания с узловыми заболеваниями ЩЖ или сочетание с нарушениями объема и структуры ЩЖ

Поддержание уровня ТТГ в интервале <2,5–3,5 мМЕ/л, но более >1,0 мМЕ/л; лечение лекарственными средствами из группы левотироксина натрия (поддержание св Т4 в интервале 15,0–19,0 пмоль/л; повторное определение ТТГ — через полгода и далее при достижении целевых уровней ТТГ — 1 раз/2 года)

Проведение радиойодтерапии диссеминированной функциональной автономии в плановом порядке

Поддержание ТТГ в интервале 1,0–2,5 мМЕ/л с помощью лекарственных средств из группы метимазола (при наблюдении и титрации дозы лекарственного средства — определении св Т4; определение ТТГ — через 3 мес от старта лечения).
Примечание: решения о патогенетическом лечении (радиойодтерапия, тотальная тиреоидэктомия) в течение 1–2 лет

СД 2-го типа как компонент метаболического синдрома + много-/малоузловой зоб (доброкачественные новообразования/ злокачественные новообразования) при отсутствии метастазов тиреоидной инциденталомкарцинома наблюдается 1 раз/год

СД 2-го типа как компонент метаболического синдрома с подтвержденным цитологически доброкачественным новообразованием ЩЖ

Отсутствие дополнительных факторов риска наблюдение (сонографический контроль) 1 раз/2 года;

Наличие факторов риска наблюдение (сонографический контроль) 1 раз в год

поддержание уровня ТТГ в интервале <3,5 мМЕ/л, но более >1,0 мМЕ/л

СД 2 типа + диагностические концентрации ТПО-АТ + снижение тиреоидной ф-ии
после достижения целевых уровней ТТГ - наблюдение 1 раз/год (определение уровня ТТГ сыворотки крови, антител к ТПО);

СД 2 типа + ИМТ > 27 кг/м² + абдоминальное ожирение + дислипидемия + диагностические концентрации ТПО-АТ + снижение тиреоидной ф-ии
при титрации дозы лекарственного средства левотироксин - определение св Т4 и ТТГ - 1 раз в 3 месяца на фоне регресса массы тела и нормализации липидных показателей
При достижении целевых уровней ТТГ (1,5–2,5 мМЕ/л) - определение ТТГ сыворотки крови и св Т4 - 1 раз/год;

Сочетание с субклиническим/клиническим неиндуцированным тиреотоксикозом:
В случае лечения лекарственными средствами из группы метимазола — определение св Т4 при контроле достижения целевых параметров тиреоидного статуса
Примечание: ТТГ длительно остается супрессированным и не может служить оптимальным показателем
Проведение абляции функционально активного новообразования с использованием малоинвазивной технологии
определение св Т4 для контроля эффективности лечения
Проведение радиойодтерапии неиндуцированного тиреотоксикоза
наблюдение за эффективностью лечения основывается на определении св Т4; контроль ТТГ — через 3 мес. после радиойодтерапии
Сочетание с субклиническим/клиническим гипотирозом:
При перманентном лечении лекарственными средствами из группы левотироксина и достижении целевого уровня ТТГ — определение ТТГ и св Т4 сыворотки крови 1 раз/год