



РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ

© Т.Е. Иванникова*, Т.Ю. Ширяева, Е.В. Нагаева, М.С. Шеремета, Д.Н. Бровин, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Гипертиреоз, вызванный диффузным токсическим зобом (ДТЗ), является относительно редким заболеванием у детей. Существует два метода его лечения: консервативный, т.е. медикаментозная терапия, и радикальный: хирургическое лечение и радиоiodотерапия (РИТ). При неэффективности медикаментозной терапии рассматривается вопрос выбора радикального метода лечения: РИТ или тотальной тиреоидэктомии.

ЦЕЛЬ. Оценка результатов радикального лечения детей с диффузным токсическим зобом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное и проспективное одноцентровое исследование, включающее 122 пациента с диффузным токсическим зобом, в том числе с узловыми образованиями на фоне ДТЗ, которым было проведено радикальное лечение (с 2016 г. по 2021 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст на момент обследования составлял $13,5 \pm 3,5$ года. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от проведенного лечения: 1-ю группу ($n=60$) составили дети, которым проведено оперативное лечение, 2-ю группу ($n=62$) — дети, которым проведена РИТ. Медиана дозы тиреостатических препаратов у детей обеих групп достоверно не различалась ($p=0,06$), дети, которым была проведена РИТ, получали тиреостатическую терапию достоверно более длительное время ($p=0,024$). Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) имела у 58 детей (47,5%) и встречалась одинаково часто в обеих группах, однако активная стадия ЭОП имела только у детей 1-й группы. У детей 1-й группы объем щитовидной железы был достоверно больше ($p=0,004$), только в 1-й группе имелись узловые образования щитовидной железы ($p=0,0007$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. РИТ можно считать эффективным и безопасным методом лечения ДТЗ. Эффективность РИТ зависит в том числе от объема щитовидной железы, согласно результатам построенной ROC-кривой, риск повторного применения РИТ выше при объеме более 55 см^3 . Также нежелательно проведение РИТ при наличии офтальмопатии в связи с возможным ухудшением течения ЭОП. При оперативном лечении в раннем послеоперационном периоде в 20% случаев отмечался гипопаратиреоз, 5% — парез возвратного гортанного нерва. Пациентам с выявленными узловыми образованиями по результатам УЗИ предпочтительно проводить оперативное лечение в связи с невозможностью исключить рак щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диффузный токсический зоб; гипертиреоз; тиреоидэктомия; радиоiodотерапия.

DEFINITIVE TREATMENT OF GRAVES' DISEASE IN CHILDREN

© Tatyana E. Ivannikova*, Tatyana Yu. Shiryayeva, Elena V. Nagaeva, Marina S. Sheremeta, Dmitry N. Brovin, Olga B. Bezlepina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Hyperthyroidism due to Graves' disease is a rare disorder in pediatric practice. There are 2 treatment options in Graves' disease: medical treatment and definitive treatment, including surgery and radioactive iodine. Each method has its advantages and disadvantages. If medical therapy is ineffective the choice between radical treatment method is raised: radioactive iodine or total thyroidectomy.

In this research we analyze treatment outcomes in pediatric Graves' disease patients after different radical treatment methods.

AIM: Comparative analysis of radical treatment outcomes in pediatric patients with Graves' disease.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective and prospective one-center research of 122 patients with Graves' disease after radical treatment (between 2016 and 2021)

RESULTS: The mean age was 13.5 ± 3.5 year at the moment of examination. Patients were divided into 2 groups due to the radical treatments method: 1 group ($n=60$) were children after surgical treatment, 2 group ($n=62$) — after radioactive iodine. The mean dose of medical treatment in these groups did not reliably differ ($p=0,06$), duration of the medical treatment was reliably longer in patients after radioactive iodine ($p=0,024$). Graves' orbitopathy was diagnosed in 58 patients (47,5%) and met equally often in both groups, but active stage of Graves' orbitopathy was diagnosed only in patients from the 1st group. Thyroid size was reliably bigger in patients from the 1st group ($p=0,004$), and thyroid gland nodes were diagnosed only in patients from 1st group ($p=0,0007$).

CONCLUSION: RI can be considered an effective and safe treatment for GD. The effectiveness of RI depends on the volume of the thyroid gland; according to the results of the constructed ROC curve, the risk of repeated RI is higher with a volume of more than 55 cm^3 . Also radioactive iodine is undesirable if there are signs of ophthalmopathy due to its possible deterioration. According to the results of the study hypoparathyroidism after surgical treatment was diagnosed in 20%, recurrent laryngeal nerve injury was diagnosed after surgical treatment in 5% of patients. In patients with identified nodular goiter according to the results of ultrasound, surgical treatment is preferable due to the impossibility of excluding thyroid cancer.

KEYWORDS: Graves' disease; hyperthyroidism; thyroidectomy; radioactive iodine.



ВВЕДЕНИЕ

Частота встречаемости диффузного токсического зоба (ДТЗ) у детей составляет 5% всех случаев ДТЗ [1]. Общая заболеваемость у детей и подростков составляет около 4,58:100 000 в год, в возрасте до 15 лет заболеваемость ниже: 1–2,91:100 000 в год. ДТЗ встречается в 3,4 раза чаще у девочек, чем у мальчиков [2]. В возрасте до 5 лет распространенность примерно в 10 раз ниже, при этом соотношение девочек и мальчиков составляет 1,4. Это соотношение заметно увеличивается с возрастом, особенно на втором десятилетии жизни [2, 3]. Заболеваемость ДТЗ у детей варьирует в разных странах, так, в Северной Европе уровень заболеваемости составляет 0,1 на 100 000 среди детей раннего возраста и 3 на 100 000 среди подростков [4], в Гонконге показатель составляет до 14:100 000, в США распространенность составляет 1:10 000 [5, 6].

По данным формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», заболеваемость в РФ за 2018–2020 гг. стабильно составляет около 1,94:100 000 детского населения, ежегодно в нашей стране диагностируется 600–800 новых случаев.

Существует три основных метода лечения ДТЗ: консервативное лечение тиреостатическими препаратами, хирургическое лечение, терапия радиоактивным йодом (РЙТ). Каждый из методов лечения имеет свои преимущества и недостатки.

Медикаментозное лечение больных ДТЗ остается терапией 1-й линии в педиатрической эндокринологической практике. Консервативная терапия в первую очередь направлена на снижение избыточной продукции тиреоидных гормонов путем торможения их синтеза и секреции, что способствует устранению проявлений гипертиреоза и нормализации уровня гормонов. Основными препаратами, которые используют при терапии больных ДТЗ, являются карбимазол (его активный метаболит тиамазол) и пропилтиоурацил.

Длительность данной терапии, согласно отечественным клиническим рекомендациям, у детей должна составлять не менее 3 лет [7, 8]. После 2 лет лечения ремиссия заболевания наблюдается в 20–30% случаев [9, 10]. Вероятность ремиссии увеличивается при увеличении продолжительности консервативной терапии [9, 11].

При неэффективности консервативной терапии встает вопрос о радикальном лечении.

Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) применяется более 150 лет. Н.И. Пирогов выполнил впервые резекцию перешейка ЩЖ в 1847 г. во время командировки на Кавказ [12]. Радиоактивный йод (смесь изотопов I^{130} и I^{131}) впервые был применен S. Hertz пациентке с болезнью Грейвса в январе 1941 г., у детей РЙТ стала применяться с 1945 г. В госпитале Университета Калифорнии (Сан-Франциско, США) 18 пациентам в возрасте до 20 лет была проведена РЙТ, в том числе 5 детям — до 10 лет [13]. С 1982 г. активно начало функционировать специализированное отделение радиохирургического лечения открытыми радионуклидами в Институте медицинской радиологии АМН СССР (в настоящее время — Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ ра-

диологии» Минздрава России, г. Обнинск) для пациентов с раком ЩЖ. До 2010 г. это отделение было единственным на всю страну. В настоящее время в России имеются несколько подразделений, где проводится РЙТ (Москва, Архангельск, Красноярск, Челябинск, Тюмень и др.). С 2015 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России начал функционировать отдел ядерной медицины, в котором проводится РЙТ при ДТЗ детям.

В настоящее время оперативное лечение рассматривается как метод лечения гипертиреоза у пациентов с большим объемом ЩЖ, документально подтвержденным или предполагаемым злокачественным новообразованием в ЩЖ и эндокринной офтальмопатией (ЭОП; от умеренной до тяжелой степени) [14].

Хирургическое лечение обеспечивает высокую эффективность и быстрое излечение от гипертиреоза, однако тотальная тиреоидэктомия сопряжена с определенными рисками, включая развитие гипопаратиреоза, возникновение дисфункции голосовых связок [15–17], и поэтому в ряде случаев уступает РЙТ в качестве радикального лечения ДТЗ [18–20].

РЙТ в педиатрической практике появилась относительно недавно и в настоящее время используется все более широко. Зарубежные исследования у детей и взрослых демонстрируют, что однократная РЙТ не всегда приводит к гипотиреозу и требуется повторное ее проведение [21–24].

В данном исследовании проанализированы результаты лечения детей с ДТЗ, которым были проведены различные методы радикального вмешательства.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель: сравнительная оценка результатов радикального лечения у детей с диффузным токсическим зобом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Обследование и лечение пациентов проводилось в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены пациенты, находившиеся в детской клинике с января 2016 г. по сентябрь 2021 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 0 до 17 лет, наличие ДТЗ, положительный титр антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в дебюте заболевания.

Критерии исключения: наличие узлового токсического зоба.

Дизайн исследования

Ретроспективное и проспективное одноцентровое исследование, включающее 122 пациента с ДТЗ, в том числе с узловыми образованиями на фоне ДТЗ, которым было проведено радикальное лечение (1-я группа — 60 пациентов, которым проведено оперативное лечение, и 2-я группа — 62 пациента, которым была проведена РЙТ).

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем пациентам было проведено комплексное клинико-гормональное и инструментальное обследование, включавшее: сбор анамнеза жизни и заболевания, ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, определение содержания в сыворотке крови ТТГ, свободного тироксина (СТ₄), свободного трийодтиронина (СТ₃) и антител к рецептору ТТГ (АТрТТГ).

Методы регистрации исходов

УЗИ ЩЖ проводилось на аппарате Toshiba Aplio 500 линейным датчиком PLT-1204BX с диапазоном частот: 7–18 МГц. Сканирование ЩЖ осуществлялось в В-режиме и с применением режима цветового доплеровского картирования (ЦДК). Производилось измерение трех размеров обеих долей ЩЖ (длина, ширина и переднезадний размер), объем ЩЖ вычислялся по формуле J. Brunn (1981 г.):

[ширина правой доли (см) × длина правой доли (см) × толщина правой доли (см) + ширина левой доли (см) × длина левой доли (см) × толщина левой доли (см)] × 0,479. Оценивались структура ЩЖ, степень экзогенности, васкуляризация, наличие узловых образований.

Исследование гормонов в сыворотке крови проводилось в лаборатории гормонального анализа ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Лабораторные исследования были выполнены на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Architect i2000sr (Abbott).

С целью сравнения лабораторных данных, выполненных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и по месту жительства, проводился пересчет уровней ТТГ, СТ₄ и СТ₃, пмоль/л, с помощью калькулятора пересчета единиц измерения анализов: https://www.slimhauz.ru/stoimost/analizy/kalkulyator_analizov.

Сцинтиграфия ЩЖ проводилась в отделе радионуклидной диагностики и терапии, осуществлялась на гамма-камерах однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) Discovery NM630 и ОФЭКТ-КТ Discovery NM/CT670 ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с применением 99mTc-пертехнетата.

Необходимая для исследования доза радиофармпрепарата (РФП) рассчитывалась индивидуально с помощью калькулятора вводимой активности PedDose в МБк имКи (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator>).

Сцинтиграфия проводилась через 15–20 мин после внутривенного введения РФП в положении пациента лежа на спине, детектор гамма-камеры располагался максимально близко над шейей. Время исследования 10 мин. Затем врачом-радиологом на рабочей станции Xeleris (GI) проводилась оценка функционального состояния ЩЖ визуальным и с помощью рассчитываемого программой индекса захвата РФП ЩЖ.

Дозиметрическое планирование проводилось по назначению врача-радиолога на системе ОФЭКТ Discovery NM630 ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с введением трейсерной активности 131-йода, активностью от 5 до 10 МБк. Сцинтиграфия проводилась через 2 ч после введения РФП в режиме «все тело» и через 24 ч в режиме «статика». В рамках процедуры определялся индекс захвата 131-йода через 24 ч после введения

трейсерной активности (%), уточнялся объем долей ЩЖ по сцинтиграфическим признакам по формуле:

$$0,163 \times (0,785 \times \text{ширина правой доли (см)} \times \text{длина правой доли (см)})^{(3/2)},$$

рассчитывалась мощность поглощенной дозы в ЩЖ через 24 ч (Гр/ч) при введении планируемой терапевтической аблационной активности.

РЙТ проводилась в закрытом режиме «Активные палаты» отделения радионуклидной терапии. Терапевтическая активность назначается врачом-радиологом на основании дозиметрического планирования, анамнеза заболевания, исходных характеристик пациента (текущий гормональный профиль пациента, индекс захвата 131-йода, удельный индекс захвата 99mTc-пертехнетата, реакция на снижение дозировки тиреостатика, наличие ЭОП). Выписка пациента производилась по результатам измерения уровня мощности эквивалентной дозы на расстоянии 1 м от поверхности тела согласно нормам НРБ 99/2009.

Сбор катamnестических данных

Разработаны анкеты для катamnестического наблюдения, которые были разосланы всем 122 пациентам. Ответы получены от 70 пациентов (57,4%).

Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 17 от 23.10.2019 г.).

Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2010, PSPP и статистического пакета STATISTICA (StatSoft, США). При нормальном распределении количественного признака данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего: $M \pm SEM$, если не указано другое. При отличном от нормального распределения количественного признака данные представлены в виде значения медианы и его интерквартильного размаха: Me (25–75 перцентили), если не указано другое.

Для сравнения 2 групп по количественным признакам рассчитывался критерий Стьюдента для параметрических выборок, для непараметрических — применялся тест Манна-Уитни. Взаимосвязь между двумя показателями оценивалась с использованием корреляционного анализа методом Спирмена. Для всех статистических методов значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Для оценки риска развития рецидива ДТЗ после проведения РЙТ использовался ROC-анализ с помощью программы PSPP.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений зафиксировано не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В Институте детской эндокринологии с 2016 по 2021 гг. наблюдались 122 ребенка с ДТЗ после РЙТ и оперативного лечения. Возраст на момент обследования составил от 4,9 до 17,9 (13,5 ± 3,5) года.

Таблица 1. Лабораторно-инструментальные данные детей с ДТЗ в дебюте заболевания

Показатель	Оперативное лечение	РЙТ	p
Кол-во детей, n	60	62	
Возраст, лет	10,4±3,7	10,2±2,9	0,55
ТТГ (0,43–4,2 мМЕ/л)	0,01 [0,005; 0,04]	0,01 [0,003; 0,02]	0,23
СТ ₄ (10,1–17,9 пмоль/л)	49,2 [37,0; 69,4]	44,7 [28,4; 56,5]	0,60
СТ ₃ (2,8–6,3 пмоль/л)	15,5 [10,0; 30,0]	25,5 [13,8; 38,0]	0,17
АТрТТГ (0–1,75 МЕ/л)	19,0 [8,0; 25,5]	12,2 [6,9; 36,1]	0,33
Объем ЩЖ, см ³	21,7 [11,9; 32,9]	17,7 [13,0; 26,2]	0,10

Оперативное лечение было проведено 60 пациентам (9 мальчиков и 51 девочка), средний возраст детей на момент манифестации заболевания составил — 10,3±3,7 года, возраст постановки диагноза — 10,4±3,7 года.

РЙТ была проведена 62 пациентам (7 мальчиков и 55 девочек), средний возраст детей на момент манифестации заболевания — 9,9±2,9 года, возраст постановки диагноза 10,2±2,9 года.

Основные результаты исследования

Дебют диффузного токсического зоба у детей.

Самой частой жалобой на момент начала заболевания у детей была тахикардия (38,3%; n=46), в 30% случаев — жалобы на увеличение ЩЖ и психоэмоциональную лабильность (26,7%), у 20% пациентов — экзофтальм и снижение веса. Реже дети жаловались на тремор (15%), потливость (10%), частый жидкий стул (5%), ухудшение зрения (3,3%), выпадение волос (3,3%), повышение артериального давления (3,3%).

При гормональном обследовании по месту жительства медиана уровня ТТГ составила 0,01 [0,005; 0,03], медиана уровней СТ₃ и СТ₄ — 18,4 [11,9; 30,3] и 45,2 [34,2; 67,3]. У всех детей имелся повышенный титр АТрТТГ, медиана составила 16,1 [5,6; 26,0]. Медиана объема ЩЖ составляла 20,1 [12,8; 31,3].

Все дети были разделены на 2 группы в зависимости от проведенного впоследствии радикального лечения: 1-ю группу (n=60) составили дети, которым проведено оперативное лечение, 2-ю группу (n=62) составили дети, которым проведена РЙТ. В таблице 1 представлены данные лабораторно-инструментальных исследований у детей при первичной диагностике.

По данным, представленным в таблице 1, достоверных различий между 2 группами детей не отмечалось.

Тиреостатическая терапия

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России все пациенты получали тиреостатическую терапию. Медиана срока лечения тиреостатиками в 1-й группе пациентов до проведения оперативного лечения составила 3,4 года [1,6; 4,6], медиана дозы тиамазола составляла 0,22 мг/кг/сут [0,13; 0,38]. Побочных явлений от тиреостатической терапии не было выявлено ни в одном случае.

Во 2-й группе медиана дозы тиамазола составляла 0,17 мг/кг/сут [0,13; 0,30], медиана срока лечения — 4,3 года [2,5; 5,6]. У 8 пациентов имелись побочные явления от проводимой тиреостатической терапии: у 5 детей — лейкопения и нейтропения, у 2 пациентов — аллергические реакции, у 1 ребенка — повышение уровня трансаминаз в крови.

Таким образом, длительность медикаментозной терапии до проведения радикального лечения была достоверно меньше у детей 1-й группы и составила 3,4 года против 4,3 года у детей 2-й группы, p=0,024. Медиана дозы тиреостатических препаратов у детей двух групп достоверно не различалась: 0,22 и 0,17 мг/кг/сут, p=0,06.

Эндокринная офтальмопатия у детей с ДТЗ

ЭОП среди 122 детей имела у 58 (47,5% детей) и встречалась одинаково часто в обеих группах (табл. 2).

В 1-й группе ЭОП отмечалась у 32 детей, из них у 15 ДТЗ манифестировал в достаточно раннем возрасте (от 3 до 9 лет), у 17 пациентов — в возрасте старше 9 лет. До проведения оперативного лечения одному ребенку потребовалось лечение ЭОП: парабульбарно вводился бетаметазон.

Медиана возраста оперативного лечения пациентов с ЭОП 14,6 года [12,6; 16,7]. Высокая активность процесса ЭОП выявлена в 4 случаях (12,5%). Из них у 3 пациентов ДТЗ манифестировал в возрасте старше 10 лет,

Таблица 2. Данные детей с ДТЗ и эндокринной офтальмопатией, которым проведено радикальное лечение

Группа лечения	Наличие ЭОП	Стадия ЭОП		Возраст манифестации ДТЗ, лет	Возраст радикального лечения, лет	Объем ЩЖ, см ³
		активная	неактивная			
Оперативное лечение	32	4	28	10,0 [7,3; 13,6]	14,6 [12,6; 16,7]	54,8 [29,2; 75,4]
РЙТ	26	0	26	9,9 [7,2; 12,1]	14,8 [12,4; 16,2]	29,2 [21,9; 47,8]
p	0,20	0,06	0,038	0,54	0,95	0,004

а у одного — в возрасте до 10 лет. У оставшихся 28 пациентов отмечалась неактивная стадия ЭОП.

Во 2-й группе ЭОП выявлена у 26 пациентов (41,9%), у всех отмечалась низкая активность процесса. У 13 пациентов ДТЗ манифестировал в возрасте 9–18 лет; у 13 пациентов — в возрасте 3–9 лет. Перед проведением РИТ дополнительное лечение по поводу ЭОП не проводилось ни одному пациенту. В нашем исследовании ухудшение течения офтальмопатии, потребовавшее проведения пульс-терапии, отмечалось у 1 пациента после РИТ (3,8%).

Таким образом, ЭОП с одинаковой частотой встречалась у детей в обеих группах, однако активная стадия ЭОП имела только у детей 1-й группы. Получены достоверные различия в объеме ЩЖ, у детей 1-й группы объем ЩЖ был достоверно больше, $p=0,004$.

Возраст манифестации ДТЗ и возраст проведения радикального лечения достоверно не различались у детей двух групп (табл. 3)

Хирургическое лечение было проведено 60 детям (тотальная тиреоидэктомия в 96,7%; гемитиреоидэктомия в 3,3%). При выявлении пареза возвратного гортанного нерва с одной стороны во время оперативного лечения операция была выполнена в объеме гемитиреоидэктомии. Медиана возраста на момент оперативного лечения составила 13,9 года [11,7; 16,7]. У половины пациентов (51,7%; $n=31$) объем ЩЖ был более 50 см³, медиана объема ЩЖ составляла 55 см³ [29,9; 73,5]. При проведении предоперационного обследования у 16,7% пациентов выявлены узловые образования ЩЖ: в 10% ($n=6$) случаев выявлен одноузловой зоб, в 6,7% ($n=4$) — многоузловой зоб. По результатам морфологического исследования у 8 пациентов отмечался активно пролиферирующий коллоидный зоб, а у 2 пациентов с одноузловым зобом — папиллярная карцинома.

РИТ была проведена 62 пациентам. Медиана возраста на момент радикального лечения составила 14,9 года [12,5; 16,2]. У 11 пациентов (17,7%) отмечался объем ЩЖ более 50 см³, медиана объема ЩЖ составляла 28,6 см³ [22,0; 47,7]. Ни у кого узловых образований ЩЖ выявлено не было. Медиана активности йода 131 составила 920 МБк [720; 1100].

У части пациентов после тотальной тиреоидэктомии отмечались послеоперационные осложнения: у 12 пациентов развился гипопаратиреоз (у 3 — транзиторный,

у 6 — постоянный), у 3 пациентов — парез возвратного нерва (у 2 — транзиторный).

Таким образом, медиана объема ЩЖ перед проведением радикального лечения была достоверно больше у детей 1-й группы, $p=0,016$, кроме того, отмечалась достоверная разница в уровне АТрТТГ между 2 группами пациентов ($p<0,05$). В 1-й группе было выявлено достоверно больше узловых образований ЩЖ по результатам предоперационного обследования ($p=0,0007$) и ЭОП в активной стадии ($p=0,03$).

Катамнестическое наблюдение после радикального лечения детей с диффузным токсическим зобом

Катамнестическое обследование было проведено 70 пациентам (40 после хирургического лечения и 30 после РИТ).

Оперативное лечение проводилось под контролем нейромониторинга у 31 пациента. Из них в послеоперационном периоде парез возвратного нерва отмечался у 3 детей, у 2 из них голос восстановился в течение 2 мес после операции, судьба 1 ребенка неизвестна. Послеоперационный гипопаратиреоз развился у 12 детей (20%), катамнестические данные получены от 9 из них: у 3 пациентов гипопаратиреоз носил транзиторный характер (исчез через 6–12 мес после хирургического лечения), у 6 сохраняется и требует заместительной терапии.

Все пациенты после тиреоидэктомии находятся на терапии левотироксином натрия. Медиана дозы левотироксина натрия составила 125 мкг/сут [100; 150].

Во 2-й группе было проведено мониторингирование данных у 30 детей. Гипотиреоз после проведения РИТ развивался через 1–4 мес, у большинства детей через 1–2 мес, всем детям назначалась терапия левотироксином натрия. Медиана дозы левотироксина натрия составила 100 мкг/сут [75; 125]. Четверем пациентам потребовалось проведение повторной процедуры РИТ, согласно результатам построенной ROC-кривой, риск повторного применения РИТ выше при объеме более 55,05 см³. Во всех 4 случаях объем ЩЖ составлял более 55 см³ (67,8, 87,6, 94,5, 56 см³), после чего развился гипотиреоз (через 1–2 мес после повторной РИТ). Медиана первой дозы РФП у данных пациентов составила 920 МБк [731,3; 1100]. Медиана активности РИТ при повторном проведении — 575 МБк [512,5; 722,5].

Таблица 3. Лабораторно-инструментальные данные детей с ДТЗ перед проведением радикального лечения

Показатель	Оперативное лечение	РИТ	p
Кол-во детей, n	60	62	
Возраст, лет	13,9 [11,7; 16,7]	14,9 [12,5; 16,2]	0,32
ТТГ (0,43–4,2 мМЕ/л)	0,02 [0,002; 1,8]	0,22 [0,006; 2,1]	0,25
СТ ₄ (10,1–17,9 пмоль/л)	12,5 [9,3; 18,7]	12,0 [9,3; 15,0]	0,17
СТ ₃ (2,8–6,3 пмоль/л)	6,4 [5,3; 9,2]	5,3 [4,4; 7,2]	0,07
АТрТТГ (0–1,75 МЕ/л)	14,3 [6,2; 26,4]	6,2 [2,2; 16,8]	0,014
Объем ЩЖ, см ³	55,0 [29,9; 73,5]	28,6 [22,0; 47,7]	0,016
Кол-во детей с узловыми образованиями в ЩЖ, n	10	0	0,0007
Кол-во детей с активной стадией ЭОП, n	4	0	0,03

ОБСУЖДЕНИЕ

Тиреоидэктомия является эффективным радикальным методом лечения ДТЗ [25–30], однако во многих странах не самым часто используемым по сравнению с терапией радиоактивным йодом [31]. Несмотря на низкий процент рецидивов после тотальной тиреоидэктомии, пациенты с ДТЗ подвергаются повышенному риску послеоперационных осложнений, включая кровотечения, парез возвратного нерва и гипопаратиреоз [25, 26].

Послеоперационный гипопаратиреоз — одно из тяжелых осложнений тиреоидэктомии [32, 33]. В большинстве случаев гипокальциемия носит транзиторный характер, но повреждение паращитовидных желез может привести к стойкому гипопаратиреозу.

Транзиторная гипокальциемия чаще развивается у пациентов с гипертиреозом из-за повышенного метаболизма костной ткани (синдром «голодных костей») [33]. Риск транзиторной гипокальциемии может быть снижен у пациентов с ДТЗ за счет предоперационного приема препаратов кальция [33]. В двух крупных ретроспективных исследованиях (R. Bellantone, 2002; E. Efremidou, 2009) сообщалось, что после тиреоидэктомии при ДТЗ транзиторная гипокальциемия наблюдалась у 7,3% пациентов, а постоянная — у 0,3–3,4% [34, 35]. В нашем исследовании в послеоперационном периоде гипопаратиреоз развился у 20% пациентов (12 человек), катамнез показал, что как минимум у 6 из них он носит постоянный характер, у 3 — транзиторный характер.

Наиболее опасным осложнением тиреоидэктомии является повреждение возвратных гортанных нервов, приводящее к парезу голосовых связок и возможному нарушению дыхания, требующему трахеостомии. По данным зарубежной литературы отмечается, что риск постоянного пареза возвратного гортанного нерва составляет от 0 до 0,4%, а транзиторный парез возвратного гортанного нерва встречается у 1,3% пациентов [25]. Среди наших прооперированных пациентов послеоперационный парез возвратного гортанного нерва развился у 3 пациентов из 60 (5%), у 2 из них он носил транзиторный характер, в 1 случае информации получить не удалось.

Распространенность рака ЩЖ у пациентов с гипертиреозом изучается на протяжении многих лет, но точная связь между этими заболеваниями не установлена. Было высказано предположение, что гипертиреоз является фактором защиты от развития злокачественных новообразований. По другим данным, это частично связано с низким уровнем ТТГ, вызывающим подавление роста ткани ЩЖ и тем самым предотвращающее развитие роста раковых клеток [31]. Наоборот, высокий уровень ТТГ в сыворотке рассматривался в качестве фактора риска по развитию рака ЩЖ, и эксперименты *in vitro* показали, что ТТГ обладает способностью стимулировать рост фолликулярных клеток ЩЖ [31]. Метаанализ данных 28 исследований показал, что имеется положительная связь между повышенным уровнем ТТГ и уровнем злокачественности узловых образований ЩЖ [36]. В то же время недавние исследования показали, что может существовать связь между низким уровнем ТТГ в сыворотке и злокачественными новообразованиями и даже предполагают повышенную вероятность агрессивного течения у этих пациентов [37–41]. Перекрестные иссле-

дования в Европе и США с 2014 по 2017 гг. показали, что уровни ТТГ в сыворотке крови, находящиеся ниже нормального диапазона, связаны с повышенным риском рака ЩЖ [42, 43]. Кроме того, общенациональное когортное исследование, проведенное в Дании, выявило повышенный риск развития рака ЩЖ у пациентов с гипертиреозом. Сделано предположение, что имитирующие ТТГ эффекты, вызванные циркулирующими АТрТТГ при ДТЗ, ответственны за повышенный риск злокачественной трансформации [44]. В исследовании, проведенном в Исландии, в качестве объяснения связи между уровнем ТТГ и раком ЩЖ рассматривается генетическая предрасположенность, а также предполагается, что низкие уровни ТТГ могут приводить к недостаточной дифференцировке клеток ЩЖ и способствуют высокой предрасположенности к мутациям и злокачественной трансформации [45]. По данным нашего исследования, у 16,7% пациентов были выявлены узловые образования (у 6 пациентов — одноузловой зоб, у 4 пациентов — многоузловой зоб). По результатам морфологического исследования папиллярная карцинома подтверждена у 2 из 10 детей, у остальных 8 детей по данным гистологического исследования — активно пролиферирующий коллоидный зоб.

Преимуществами РИТ являются относительно низкая стоимость, простота введения препарата и относительная безопасность [46]. Относительным противопоказанием к проведению РИТ является наличие ЭОП. В многочисленных исследованиях изучалось влияние РИТ на развитие или прогрессирование ЭОП, полученные данные неоднозначны. В исследовании, проведенном A. Kung et al. [47], развитие или прогрессирование офтальмопатии в течение 2 лет наблюдения отмечалось у 22,8% пациентов в группе РИТ и у 24, % в группе получавших тиреостатическую терапию [48]. Однако в исследовании L. Bartalena et al. [48] сообщалось, что частота развития или прогрессирования офтальмопатии была значительно выше в группе РИТ (15,3%) по сравнению с группой на терапии метимазолом (2,7%), $p < 0,001$.

В нашем исследовании ухудшение течения офтальмопатии, потребовавшее проведения пульс-терапии, отмечалось только у 1 пациента после РИТ (3,8%).

Целью радикального лечения ДТЗ является развитие гипотиреоза. По данным исследований, после проведения РИТ у детей эффект достигается у 95% пациентов [19, 49], в нашем исследовании РИТ была эффективной у 93,6% пациентов, 4 пациентам для достижения эффекта потребовалось повторное проведение РИТ. Согласно результатам, риск повторного проведения РИТ выше при объеме ЩЖ более 55,05 см³.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам анализа данных можно судить, что РИТ — эффективный и безопасный метод лечения ДТЗ у детей. Полная ремиссия заболевания достигается в 93,6% после первой процедуры в течение 5 лет и наступает в течение 1–4 мес после РИТ. Эффективность РИТ зависит от объема ЩЖ, более эффективна процедура при объеме менее 55 см³. При большем объеме риск повторной процедуры возрастает.

Тотальная тиреоидэктомия при ДТЗ приводит к ликвидации симптомов сразу после оперативного лечения.

После хирургического лечения в 75% случаев осложнений не наблюдается, в 20% развивается гипопаратиреоз (в 33,3% — транзиторный). Проведение операции под контролем нейромониторинга позволяет снизить риск развития пареза возвратного гортанного нерва, но не гарантирует отсутствие осложнения, которое в нашем случае наблюдалось в 5%. Наличие узловых образований на фоне ДТЗ не исключает рак ЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых необходимо сообщить.

Участие авторов. Иванникова Т.Е., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., Шеремета М.С., Бровин Д.Н. — концепция и дизайн исследования; Шеремета М.С. — проведение радиойодтерапии; Бровин Д.Н. — проведение хирургического лечения; Иванникова Т.Е. — написание текста, статистическая обработка данных; Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., Шеремета М.С., Бровин Д.Н. — редакция текста, внесение ценных замечаний. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6):899-905. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0548>
2. Simon M, Rigou A, Le Moal J, et al. Epidemiology of Childhood Hyperthyroidism in France: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2980-2987. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00273>
3. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):358-363. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x>
4. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, et al. Predictors of Autoimmune Hyperthyroidism Relapse in Children after Discontinuation of Antithyroid Drug Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3817-3826. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0842>
5. Wong GWK, Cheng PS. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: A follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(4):547-550. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01252.x>
6. Rodanaki M, Lodefalk M, Forsell K, et al. The Incidence of Childhood Thyrotoxicosis Is Increasing in Both Girls and Boys in Sweden. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(3):195-202. doi: <https://doi.org/10.1159/000500265>
7. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: Практика; 2014. С. 215-239. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolovaniyami. Ed by Dedov II, Peterkova VA. — Moscow: Praktika; 2014. P. 215-239. (In Russ.)].
8. Безлепкина О.Б. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Грейвса у детей // Проблемы Эндокринологии. — 2014. — Т. 60. — №3. — С. 59-68. [Bezlepina OB. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of Graves' disease in the children. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(3):59-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460359-68>
9. van Lieshout JM, Mooij CF, van Trotsenburg ASP, Zwaveling-Soonawala N. Methimazole-induced remission rates in pediatric Graves' disease: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(2):219-229. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0077>
10. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, et al. Predictors of Autoimmune Hyperthyroidism Relapse in Children after Discontinuation of Antithyroid Drug Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3817-3826. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0842>
11. Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, et al. Positive Impact of Long-Term Antithyroid Drug Treatment on the Outcome of Children with Graves' Disease: National Long-Term Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):110-119. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1944>
12. Гостимский А.В., Передереев С.С. Современные проблемы хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом детского возраста // Педиатр. — 2013. — №4. — С. 69-76. [Gostimskii AV, Peredereev SS. Sovremennye problemy khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh diffuznym toksicheskim zobom detskogo vozrasta. *Pediatr*. 2013;4:69-76. (In Russ.)].
13. Румянцев П.О., Кияев А.В., Шеремета М.В., Чукулаева О.А. Радиойодтерапия тиреотоксикоза у детей. Показания, эффективность и безопасность. Обзор литературы // Эндокринная хирургия. — 2016. — Т. 10. — №4. — С. 6-12. [Rumiantsev PO, Kiyaev AV, Shehmeta MS, Chikulaeva OA. Radioiodine therapy of thyrotoxicosis in children and adolescents. Indications, efficacy and safety. Literature review. *Endocrine Surgery*. 2016;10(4):6-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg201646-12>
14. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):726-738. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0905750>
15. Prasai A, Nix PA, Aye M, et al. Total thyroidectomy for safe and definitive management of Graves' disease. *J Laryngol Otol*. 2013;127(7):681-684. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022215113001254>
16. Quérat C, Germain N, Dumollard J-M, et al. Surgical management of hyperthyroidism. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(2):63-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.janorl.2014.04.005>
17. Edfae O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307-320. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9384>
18. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease. *JAMA*. 2015;314(23):2544-2554. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16535>
19. Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, et al. What Is the Best Definitive Treatment for Graves' Disease? A Systematic Review of the Existing Literature. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):660-667. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2606-x>
20. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, et al. Antithyroid Drugs—The Most Common Treatment for Graves' Disease in the United States: A Nationwide Population-Based Study. *Thyroid*. 2016;26(8):1144-1145. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0222>
21. Aung ET, Zammitt NN, Dover AR, et al. Predicting outcomes and complications following radioiodine therapy in Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(1):192-199. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13873>
22. Sirianong N, Kevalae U, Prapai D, et al. Radioactive Iodine for Thyrotoxicosis in Childhood and Adolescence: Treatment and Outcomes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(2):95-97. doi: <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.951>
23. Azizi F, Amouzegar A. Management of thyrotoxicosis in children and adolescents: 35 years' experience in 304 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(2):159-165. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0394>
24. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al. Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism—Prognostic Factors for Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3611-3617. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7781>
25. Prasai A, Nix PA, Aye M, et al. Total thyroidectomy for safe and definitive management of Graves' disease. *J Laryngol Otol*. 2013;127:681-684. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022215113001254>
26. Quérat C, Germain N, Dumollard J-M, et al. Surgical management of hyperthyroidism. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(2):63-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.janorl.2014.04.005>
27. Phitayakorn R, Morales-Garcia D, Wanderer J, et al. Surgery for Graves' disease: a 25-year perspective. *Am J Surg*. 2013;206(5):669-673. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.07.005>
28. Catania A, Guaitoli E, Carbotta G, et al. Total thyroidectomy for Graves' disease treatment. *Clin Ter*. 2013;164:193-196. doi: <https://doi.org/10.7417/CT.2013.1548>

29. Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, et al. What Is the Best Definitive Treatment for Graves' Disease? A Systematic Review of the Existing Literature. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):660-667. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2606-x>
30. Liu ZW, Masterson L, Fish B, Jani P, Chatterjee K. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010576.pub2>
31. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease. *JAMA*. 2015;314(23):2544-2554. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16535>
32. Edafe O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307-320. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9384>
33. Oltmann SC, Brekke AV, Schneider DF, et al. Preventing Postoperative Hypocalcemia in Patients with Graves Disease: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):952-958. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4077-8>
34. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: Review of 526 cases. *World J Surg*. 2002;26(12):1468-1471. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6426-1>
35. Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. *Can J Surg*. 2009;52(1):39-44.
36. Desforges JF, Mazzaferri EL. Management of a Solitary Thyroid Nodule. *N Engl J Med*. 1993;328(8):553-559. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199302253280807>
37. Tufano RP, Noureldine SI, Angelos P. Incidental Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2015;141(6):566. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.0647>
38. Wei S, Baloch ZW, LiVolsi VA. Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease: an Institutional Experience. *Endocr Pathol*. 2015;26(1):48-53. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-014-9343-6>
39. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11):646-653. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.110>
40. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, et al. Thyrotropin and Thyroid Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2682-2692. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1083>
41. Boostrom S, Richards ML. Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Graves' disease and a thyroid nodule. *Otolaryngol Neck Surg*. 2007;136(2):278-281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.09.011>
42. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroglobulin, and Thyroid Hormones and Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma: The EPIC Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6). doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju097>
43. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones, and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(8):1209-1218. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0845>
44. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control*. 2009;20(1):75-86. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9219-5>
45. Shaha AR. Controversies in the Management of Thyroid Nodule. *Laryngoscope*. 2000;110(2):183-183. doi: <https://doi.org/10.1097/00005537-200002010-00001>
46. Becker DV. Choice of Therapy for Graves' Hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 1984;311(7):464-466. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198408163110710>
47. Kung AW, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(2):542-546. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.2.7913934>
48. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338:73-78. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199801083380201>
49. Rivkees SA, Dinan C. An Optimal Treatment for Pediatric Graves' Disease Is Radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):797-800. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1239>

Рукопись получена: 31.03.2022. Одобрена к публикации: 04.04.2022. Опубликовано online: 30.04.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Иванникова Татьяна Евгеньевна [Tatyana E. Ivannikova]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4541-7673>; SPIN-код: 8933-5723; e-mail: ivannikovate@yandex.ru

Ширяева Татьяна Юрьевна, к.м.н. [Tatyana Yu. Shiryayeva, MD, PhD]; e-mail: tasha-home@list.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2604-1703>; SPIN-код: 1322-0042; e-mail: tasha-home@list.ru

Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>;

SPIN-код: 4878-7810; e-mail: nagaeva_ev@mail.ru

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>;

SPIN-код: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

Бровин Дмитрий Николаевич, к.м.н. [Dmitry N. Brovin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3734-6510>;

SPIN-код: 2518-9054; e-mail: d.brovin@mail.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD]; SPIN-код: 3884-0945;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru;

ЦИТИРОВАТЬ:

Иванникова Т.Е., Ширяева Т.Ю., Нагаева Е.В., Шеремета М.С., Бровин Д.Н., Безлепкина О.Б. Радикальное лечение диффузного токсического зоба у детей // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 104-111. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13086>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivannikova TE, Shiryayeva TY, Nagaeva EV, Sheremeta MS, Brovin DN, Bezlepkina OB. Definitive treatment of Graves' disease in children. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):104-111. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13086>