

# Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Грейвса у детей

Д.м.н. О.Б. БЕЗЛЕПКИНА, Экспертный совет Российской ассоциации эндокринологов

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Болезнь Грейвса в детском возрасте встречается достаточно редко, чаще болеют девочки. Для широкого обсуждения предлагается проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению болезни Грейвса у детей и подростков. Рекомендации предназначены для детских эндокринологов, педиатров, хирургов, специалистов по радиоизотопному лечению.

*Ключевые слова:* Болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, дети, диагностика, лечение, щитовидная железа.

## Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of Graves' disease in the children

O.B. BEZLEPKINA, Expert Committee of Russian Association of Endocrinologists

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Graves' disease is rather rare occurrence in the childhood, with the girls being the most frequently affected gender. The draft clinical guidelines on diagnostics and treatment of Graves' disease in the children and adolescents are proposed for the extensive discussion. The guidelines are intended for pediatric endocrinologists, pediatricians, surgeons, and specialists in radioisotope therapy.

*Key words:* Graves' disease, children, thyrotoxicosis, treatment, thyroid gland.

### Список сокращений

АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АсАТ	— аспартатаминотрансфераза
АТ-рТТ	— антитела к рецепторам тиреотропного гормона
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ПТГ	— паратиреоидный гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование
T <sub>3</sub>	— трийодтиронин
T <sub>4</sub>	— тироксин

### Методология

#### Методы, использованные для сбора доказательств

Поиск в электронных базах данных.

#### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 10 лет. Базовым документом для данных рекомендаций послужили опубликованные в ноябре 2011 г. рекомендации Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза «Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists».

#### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

— консенсус экспертов;  
— оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

#### Методы, использованные для анализа доказательств:

— обзоры опубликованных метаанализов;  
— клинические рекомендации Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза;  
— систематические обзоры с таблицами доказательств.

#### Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как возможных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается с целью убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

На процессе оценки сказываются и субъективные моменты. Для минимизации возможных ошибок каждое исследование оценивалось по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Имеющиеся различия обсуждались всей группой экспертов.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Тип оценки	Описание оценки
Сила рекомендаций:	
1	Сильная рекомендация (за или против): подходит для большинства пациентов в большинстве ситуаций. Результативность во много раз превышает риски (или наоборот)
2	Слабая рекомендация (за или против): наилучший вариант ведения пациента зависит от обстоятельств и состояния пациента. Эффективность метода и риски сопоставимы или находятся в состоянии неопределенности
Качество обоснования:	
+++	Высокое качество; доказательная база не является смещенной оценкой, обычно такая рекомендация подтверждается высококачественными рандомизированными исследованиями, которые дают постоянный результат, напрямую применимый в каждом конкретном случае
++	Среднее качество; рекомендации основаны на исследованиях, имеющих методологические неточности, и/или показывающих непостоянный результат
+	Низкое качество; описание клинических случаев или несистематичные клинические наблюдения

### Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

### Методы, использованные для формулировки рекомендаций

Консенсус экспертов.

### Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендации базируются на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке клинических рекомендаций.

### Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

### Описание методов валидации рекомендаций

Предварительная версия клинических рекомендаций была разослана независимым экспертам для оценки того, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Полученные замечания и комментарии со стороны практических врачей в отношении доходчивости изложения материала были учтены при доработке рекомендаций.

Предварительная версия клинических рекомендаций была направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения пациентов.

Все комментарии, полученные от экспертов, были систематизированы и позже обсуждены членами рабочей группы, и учтены при подготовке окончательной версии клинических рекомендаций.

### Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в данные клинические рекомендации были внесены для обсуждения на VII городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии» 12 декабря 2013 г. Предварительная версия была опубликована для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ Минздрава России.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

### Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1 и 2), качество обоснования (+++, ++, +) и индикаторы доброкачественной практики (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

## Определение

Тиреотоксикоз (гипертиреоз) — состояние, обусловленное повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови. Наиболее частой причиной гипертиреоза (в 95% случаев), как у детей, так и у взрослых является болезнь Грейвса. Все известные на сегодня причины гипертиреоза представлены в **табл. 2**.

Болезнь Грейвса (болезнь Базедова, диффузный токсический зоб) — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), клинически проявляется поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (офтальмопатия, тахикардия и др.). Болезнь Грейвса является многофакторным заболеванием, при котором генетически обусловленная иммунная реакция опосредуется факторами окружающей среды. Наряду с этнически ассоциированной генетической предрасположенностью, в патогенезе болезни Грейвса определенное значение придается психосоциальным и факторам внешней среды.

**Таблица 2. Причины повышения уровня тироксина ( $T_4$ ) в сыворотке**

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса): гипертиреоз, обусловленный выработкой антител к рТТГ ( $\uparrow T_4$ , $\downarrow$ ТТГ, $\uparrow\uparrow$ антитела к рТТГ)
Эндогенный гипертиреоз: <ul style="list-style-type: none"><li>— болезнь Мак-Кьюна—Олбрайта;</li><li>— соматические активирующие мутации рТТГ;</li><li>— функциональная автономия щитовидной железы;</li><li>— многоузловой токсический зоб не встречается</li></ul>
ТТГ-зависимый гипертиреоз: <ul style="list-style-type: none"><li>— ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза (<math>\uparrow T_4</math>, <math>\uparrow\uparrow</math>ТТГ);</li><li>— резистентность к тиреоидным гормонам (<math>\uparrow T_4</math>, <math>\uparrow</math> или нормальный ТТГ)</li></ul>
Тиреотоксикоз без гипертиреоза ( $\uparrow T_4$ , $\downarrow$ ТТГ): <ul style="list-style-type: none"><li>— хронический аутоиммунный тиреоидит;</li><li>— подострый тиреоидит, безболевого тиреоидит;</li><li>— передозировка препаратов тиреоидных гормонов</li></ul>
Повышение уровня $\beta$ -чХГ: <ul style="list-style-type: none"><li>— беременность;</li><li>— внематочная беременность;</li><li>— пузырный занос</li></ul>
Повышение уровня тироксинсвязывающего глобулина ( $\uparrow T_4$ , ТТГ в пределах нормы): <ul style="list-style-type: none"><li>— прием оральных контрацептивов;</li><li>— беременность</li></ul>

*Примечание.* рТТГ — рецептор ТТГ; ТТГ — тиреотропный гормон;  $T_4$  — тироксин;  $\beta$ -чХГ —  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина человека.

В России в качестве синонима термина «болезнь Грейвса» традиционно используется термин «диффузный токсический зоб», хотя это не всегда так: с одной стороны, увеличения щитовидной железы может не быть, с другой — зоб может быть не диффузным. Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается не всегда и не является обязательным для постановки диагноза. В большинстве случаев наибольшее клиническое значение при болезни Грейвса имеет поражение щитовидной железы.

Болезнь Грейвса впервые была описана в 1786 г. К. Перри. Первое эффективное лечение (тиреоидэктомия) было разработано и в дальнейшем усовершенствовано Т. Кохером, за что он был удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии в 1904 г. В 1941 г. Хертц и Робертс (Массачусетский госпиталь) и Гамильтон и Лоуренс (Университет в Беркли, Калифорния) впервые использовали радиоактивный изотоп йода ( $^{131}\text{I}$ ) для лечения гипертиреоза. В 1951 г. Т. Аствуд впервые показал эффективность тионамидов при гипертиреозе.

В США и Англии частота новых случаев болезни Грейвса варьирует от 30 до 200 на 100 000 населения в год. Лица женского пола заболевают болезнью Грейвса в 10—20 раз чаще.

## Диагностика

### Клиническая картина

Клиническая картина болезни Грейвса определяется синдромом тиреотоксикоза, для которого характерны: похудание (часто на фоне повышенного аппетита), потливость, тахикардия и ощущение сердцебиений, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожание

рук, а иногда и всего тела, общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость. Классическая триада: зоб, тахикардия и экзофтальм, описанная еще К. Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов. В ряде случаев при болезни Грейвса на первое место могут выходить проявления эндокринной офтальмопатии (выраженный экзофтальм, иногда имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в одну из сторон или вверх, слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век). Наличие у пациента выраженной офтальмопатии позволяет практически безошибочно поставить диагноз, поскольку среди заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, эндокринная офтальмопатия наблюдается только при болезни Грейвса.

### Лабораторная диагностика

При наличии характерной клинической картины и подозрении на болезнь Грейвса необходимо определить:

— уровень ТТГ высокочувствительным методом (чувствительность не менее 0,01 мЕд/л);

— уровни свободных  $T_4$  и  $T_3$ .

Патогномоничным для болезни Грейвса является очень низкий уровень ТТГ. В случае низкого уровня ТТГ и повышения уровня хотя бы одного из периферических тиреоидных гормонов ( $T_4$  или  $T_3$ ) следует диагностировать манифестный тиреотоксикоз; при нормальных уровнях  $T_4$  и  $T_3$  — субклинический тиреотоксикоз.

Таким образом, повышение уровня свободного  $T_4$  и/или свободного  $T_3$  и снижение уровня ТТГ подтверждают наличие тиреотоксикоза.

Патогномоничным признаком, позволяющим подтвердить болезнь Грейвса, является повышенный уровень АТ-рТТГ. Это позволяет дифференцировать

болезнь Грейвса от заболеваний, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом (тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита, безболевого тиреоидита), не требующих тиреостатической терапии, и от редких неаутоиммунных причин тиреотоксикоза.

Доступные тест-системы для определения АТ-рТТГ различаются своей чувствительностью и специфичностью, поэтому врач должен быть знаком с методом, используемым в его медицинском учреждении (лаборатории) и референсными значениями определяемости показателей.

#### **Инструментальные методы диагностики**

УЗИ щитовидной железы является простым и достаточно информативным методом, позволяющим с высокой точностью определить объем железы, ее эхогенность, наличие узлов и особенности кровотока. При болезни Грейвса УЗИ щитовидной железы примерно в 80% случаев выявляет:

- диффузное увеличение щитовидной железы;
- снижение ее эхогенности;
- усиление кровотока в железе.

Сцинтиграфию щитовидной железы проводят при дифференциальной диагностике, например, при пограничном уровне АТ-рТТГ. В качестве радиофармпрепарата для проведения сцинтиграфии используют  $^{123}\text{I}$  или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . При болезни Грейвса наблюдается усиленный захват радиоизотопа всей щитовидной железой, что позволяет отличить истинный гипертиреоз от деструктивного (подострого) тиреоидита, когда в результате разрушения фолликулов избыток  $\text{T}_4$  выходит в кровяное русло (низкий захват изотопа щитовидной железой), а также от автономного узла в щитовидной железе (локальное накопление изотопа).

Однако, учитывая достаточно высокую стоимость, облучение ребенка и наличие других диагностических методов, сцинтиграфия щитовидной железы для диагностики болезни Грейвса у детей используется достаточно редко, и только в целях дифференциальной диагностики.

## **Лечение**

### **Общие принципы лечения болезни Грейвса**

Оптимального способа лечения болезни Грейвса у детей и подростков (как и у взрослых) на сегодняшний день не существует. Учитывая отсутствие специфической иммунотерапии, направленной на подавление выработки или снижение активности АТ-рТТГ, лечение направлено на блокирование синтеза тиреоидных гормонов тиреостатиками, на удаление щитовидной железы посредством тиреоидэктомии или ее разрушение радиоактивным йодом. Каждый способ лечения имеет свои преимущества и недостатки в отношении эффективности, ближайших и отдаленных осложнений, времени, необходимого для устранения гипертиреоза, и соблюдения условий, необходимых для лечения тем или иным способом.

Цель лечения — достижение ремиссии, стойкая нормализация уровня тиреоидных гормонов.

Существует три основных метода лечения болезни Грейвса как у детей, так и взрослых:

- медикаментозная терапия антитиреоидными средствами (тиамазол, пропилтиоурацил);
- хирургическое лечение (тиреоидэктомия);
- терапия радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ ).

Лечение детей с болезнью Грейвса значительно отличается в разных учреждениях, у разных специалистов и в разных странах. Однако в подавляющем большинстве случаев лечение заболевания начинают с медикаментозной терапии антитиреоидными средствами.

Основное преимущество антитиреоидных препаратов (по сравнению с хирургическим вмешательством и назначением радиоактивного йода) состоит в том, что в случае наступления ремиссии восстанавливается нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Однако стойкая, длительная ремиссия после отмены тиамазола возникает только у 30% детей с болезнью Грейвса, включая тех, кого лечили многие годы. Если стойкой ремиссии достичь не удается, следует рассмотреть другие методы лечения, а именно, хирургическое вмешательство или терапию  $^{131}\text{I}$ . Зарубежный опыт свидетельствует о том, что в настоящее время антитиреоидные препараты у детей применяются чаще, а радиоактивный йод используется реже, чем в 90-е годы прошлого столетия.

Радиоактивный йод у детей с болезнью Грейвса при правильном применении является эффективным средством. Терапии  $^{131}\text{I}$  необходимо избегать у очень маленьких детей (младше 5 лет); у детей в возрасте 5—10 лет применение  $^{131}\text{I}$  вполне допустимо, если расчетная назначенная активность препарата составляет менее 10 мКи. Ситуации, когда возможно применение радиоактивного йода у очень маленьких детей, тоже существуют: например, при наличии серьезных побочных реакций на антитиреоидные препараты, наличии противопоказаний к хирургическому лечению.

### **Медикаментозная терапия**

#### **Дозировка и режим приема тиамазола**

У детей препаратом выбора при медикаментозной терапии болезни Грейвса является тиамазол (торговые названия Мерказолил, Тирозол) (1/++).

Тиамазол выпускается в таблетках по 5 или 10 мг.

Начальная доза тиамазола у детей и подростков обычно составляет 0,2—0,5 мг/кг/сут (от 0,1 до 1,0 мг/кг/сут, максимальная суточная доза — 40 мг).

Средние суточные дозировки тиамазола у детей в зависимости от возраста составляют:

- до 1 года — 1,25 мг/сут;
- от 1 года до 5 лет — 2,5—5,0 мг/сут;

- от 5 до 10 лет — 5—10 мг/сут;
- от 10 до 18 лет — 10—20—30 мг/сут.

В случае тяжелого клинического и биохимического гипертиреоза дозы могут быть увеличены на 50—100%.

Режим приема — обычно 2—3 раза в сутки; допустимо принимать препарат 1 раз в сутки. Многочисленные наблюдения у взрослых больных не подтверждают необходимости многократного приема препарата.

Лечение «начальной дозой» тиамазола должно продолжаться до нормализации уровней гормонов щитовидной железы. Затем возможны два варианта лечения:

1. Монотерапия (режим «блокируй» или «титрационный» режим) — последовательное (в течение 2—3 нед) снижение дозы тиамазола на 30—50% от исходной и в дальнейшем длительный прием «поддерживающей» дозы тиамазола. Снижение начальной дозировки обычно начинается не раньше, чем через 6 нед от начала приема препарата, после достижения стойкого эутиреоза. Дозу снижают на 5 мг 1 раз в неделю; после того как суточная доза достигает 10 мг — на 2,5 мг в неделю. Обычно поддерживающая доза составляет 2,5—5 мг/сут, и эта дозировка оставляется минимум на 1,5—2 года.

Поскольку побочные эффекты анти тиреоидных препаратов являются дозозависимыми, преимуществом монотерапии является использование невысоких доз тиамазола.

2. Режим «блокируй и замещай» (у детей применяется достаточно редко) — после достижения эутиреоза и нормализации уровней ТТГ и свободного  $T_4$  к тиамазолу добавляется небольшая доза тироксина, и далее лечение продолжается двумя препаратами. Большинство метаанализов, в том числе и у детей, свидетельствует о более частых рецидивах при использовании режима «блокируй и замещай» по сравнению с «титрационным» режимом (1/+++).

#### **Длительность терапии**

Минимальная длительность лечения тиамазолом у детей должна составлять не менее 1,5—2 лет (1/+++). Если тиамазол выбран в качестве терапии «первой линии» при болезни Грейвса у детей (а так бывает в подавляющем большинстве случаев), длительность его приема должна составлять не менее 1,5—2 лет, после чего препарат отменяют, или его дозу снижают до минимальной, чтобы оценить, наступила ли ремиссия. Вопрос о том, как максимально долго может применяться тиамазол у детей, окончательно не решен. Проспективные исследования у взрослых показывают, что если ремиссия не достигается после 12—18 мес терапии, ее вероятность при продолжении терапии очень невелика. Однако у детей и подростков (особенно в препубертатном возрасте) заболевание характеризуется более торпидным течением, чем у взрослых, и более высоким риском рецидива после прекращения тиреостатической терапии. В одном из

ретроспективных исследований было показано, что после 13—24 мес медикаментозной терапии уровень АТ-рТТГ нормализовался менее чем у 20% детей (у большинства взрослых нормализация АТ-рТТГ происходит после 6 мес лечения). Результаты многочисленных исследований у детей свидетельствуют о низком проценте ремиссии при болезни Грейвса (25—30%) после 2 лет лечения.

Таким образом, средняя продолжительность лечения для достижения стабильной ремиссии у детей и подростков составляет 3—4 года. При более продолжительной терапии отмечена более высокая частота ремиссии (1/+++).

#### **Риск рецидива тиреотоксикоза повышен при:**

- исходно более тяжелом тиреотоксикозе [уровень свободного  $T_4 > 3,9$  нг% (50 пмоль/л)];
- высоком уровне АТ-рТТГ в момент дебюта заболевания;
- раннем возрасте на момент дебюта заболевания (дети младше 12 лет, особенно до 5 лет);
- приеме тиреостатиков в течение менее 2 лет;
- большом объеме щитовидной железы в момент дебюта заболевания (более чем в 2,5 раза превышающем верхнюю границу нормы для соответствующего возраста);
- низком индексе массы тела.

#### **Риск рецидива тиреотоксикоза понижен при:**

- быстром ответе на терапию тиамазолом (восстановлении эутиреоза в первые 3 мес лечения);
- снижении уровня АТ-рТТГ к 6-му месяцу лечения.

Перед отменой тиреостатической терапии необходимо определить уровень АТ-рТТГ, так как это помогает прогнозировать исход лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем АТ-рТТГ. Это положение носит рекомендательный характер, так как независимо от уровня АТ-рТТГ после отмены тиреостатиков необходимо определять функцию щитовидной железы в динамике.

#### **Наблюдение за детьми, принимающими тиамазол**

После начала терапии тиамазолом 1 раз в месяц (не реже) следует проводить:

- осмотр ребенка;
- определение уровней свободного  $T_4$  и свободного  $T_3$ ;
- общий анализ крови (обязательно с определением лейкоцитарной формулы);
- биохимический анализ крови (обязательно с определением активности АсАТ и АлАТ, уровня билирубина).

После нормализации уровней свободного  $T_4$  (свободного  $T_3$ ) и переходе на поддерживающую дозу препарата эти исследования следует проводить каждые 2—4 мес, добавив к ним определение уровня ТТГ.

Определение уровня АТ-рТТГ носит скорее прогностический характер, поэтому его следует проводить 1 раз в 3 мес.

По показаниям (например, в случаях интеркуррентных заболеваний, в том числе ОРВИ) лабораторные исследования, в частности, общий анализ крови, и осмотры должны проводиться чаще, в зависимости от состояния ребенка (2/+).

**Назначение пропилтиоурацила детям**

Краткий курс пропилтиоурацила (под тщательным наблюдением врача) может быть назначен только в двух случаях:

- при наличии серьезных побочных эффектов тиамазола;
- в качестве предоперационной подготовки в случае длительности сохраняющихся высоких уровней Т<sub>3</sub>.

Пропилтиоурацил у детей ассоциируется с высоким риском гепатотоксичности (описаны случаи некроза печени вплоть до летального исхода). Некоторым пациентам, принимавшим пропилтиоурацил, понадобилась трансплантация печени. Индуцированное пропилтиоурацилом поражение печени имеет быстрое начало и может стремительно прогрессировать, при этом биохимическая оценка функции печени, в том числе активности трансаминаз, неинформативна при оценке риска гепатотоксичности.

**Побочные эффекты анти тиреоидных препаратов**

Дети и их родители (опекуны) должны быть обязательно проинформированы о возможных побочных эффектах тиреостатиков, о необходимости немедленного прекращения приема препаратов в этих случаях и оповещении своего лечащего врача в случаях появления:

- зудящей сыпи;
- желтухи;
- ахолического стула или темной мочи;
- артралгий, болей в животе;
- тошноты;
- лихорадки (фарингита).

Возможные побочные эффекты и их частота приведены в **табл. 3**. Общая частота побочных эффектов анти тиреоидных препаратов у детей составляет 6—35% (1/+).

Побочные эффекты тиамазола чаще всего проявляются аллергическими реакциями в виде кожной сыпи, реже — миалгий и артралгий. Побочные эффекты тиамазола обычно развиваются в течение первых 6 мес терапии, но могут возникнуть и позже. Вероятность развития холестаза у детей меньше, чем у взрослых.

Убедительных данных о частоте агранулоцитоза у детей нет, она оценивается как очень низкая. У взрослых агранулоцитоз зависит от доз тиамазола и при малых дозах возникает редко. Если агранулоцитоз развивается, то в 95% случаев это происходит в первые 100 сут терапии.

Если у детей, принимающих пропилтиоурацил, появляются анорексия, кожный зуд, сыпь, желтуха, светлоокрашенный стул или потемнение мочи, боли в суставах, боли в правом верхнем подреберье, тош-

**Таблица 3. Возможные побочные эффекты тиреостатиков**

Побочный эффект	Частота
<b>Незначительные:</b>	
кожная сыпь	4—6%
артралгии, миалгии	1—5%
нарушения деятельности ЖКТ	1—5%
<b>Тяжелые:</b>	
полиартрит	1—2%
системные васкулиты, артерииты	Редко
агранулоцитоз	Редко
гепатит	0,1—0,2% (пропилтиоурацил)
холестаза	Редко (тиамазол)

нота или выраженное общее недомогание, прием препарата следует немедленно прекратить и обследовать ребенка, учитывая возможное гепатотоксическое действие препарата.

Прием пропилтиоурацила следует также прекратить, если на фоне лечения активность трансаминаз превышает верхнюю границу нормы в 2—3 раза и не нормализуется в течение недели (1/+).

**Лечение аллергических реакций, вызванных тиамазолом**

При появлении кожных реакций в ходе терапии тиамазолом назначают антигистаминные препараты или (в тяжелых случаях) прекращают прием тиамазола с последующим проведением оперативного лечения (тиреоидэктомия) или переходом на терапию радиоактивным йодом.

В случае тяжелой аллергической реакции на тиамазол назначение другого анти тиреоидного препарата не рекомендуется, так как при переводе пациента с тиамазола на пропилтиоурацил не менее чем в половине случаев аллергические реакции сохраняются, а риск, связанный с приемом пропилтиоурацила, выше, чем риск операции или лечения радиоактивным йодом. Пропилтиоурацил может применяться только в качестве краткосрочной терапии в период подготовки к операции (1/+).

**Применение β-адреноблокаторов при болезни Грейвса у детей**

У детей с выраженными симптомами тиреотоксикоза (тахикардия, мышечная слабость, тремор, нервно-психические изменения) рекомендуется назначение β-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол или метопролол) в соответствующих возрасту ребенка дозах (1/+).

Эти средства обычно назначают в начале лечения, одновременно с тиамазолом; они позволяют в максимально короткие сроки уменьшить тахикардию, тремор, улучшить нервно-психическое состояние ребенка. Длительность приема β-адреноблокаторов обычно составляет 3—4 нед (в тяжелых случаях до 6 нед), затем их отменяют. К этому сроку, как правило, проявляется и выраженный эффект тиреостатиков.

### **Хирургическое лечение**

Безусловным преимуществом этого способа лечения является быстрая ликвидация тиреотоксикоза.

#### **Показания к оперативному лечению:**

— неэффективность медикаментозной терапии (отсутствие стойкой ремиссии);

— наличие серьезных побочных эффектов тиамазола (пропилтиоурацила);

— зоб большого размера (масса щитовидной железы > 80 г), так как в этих случаях реакция на <sup>131</sup>I может быть недостаточно выраженной;

— выраженная эндокринная офтальмопатия, при которой терапия <sup>131</sup>I противопоказана;

— отказ от терапии радиоактивным йодом при неэффективности медикаментозной терапии.

Подготовка детей с болезнью Грейвса к тиреоидэктомии

Перед оперативным лечением прежде всего следует достичь стойкого эутиреоза (применение тиамазола в течение минимум 1—2 мес).

#### **Условия проведения тиреоидэктомии**

Операцией выбора является только тотальная или субтотальная тиреоидэктомия (1/+++).

Дети с болезнью Грейвса (особенно маленькие дети) должны быть направлены для оперативного лечения в специализированный центр с наличием многопрофильной команды, которая включает педиатра-эндокринолога, хирурга с большим опытом операций на щитовидной железе и анестезиолога.

#### **Послеоперационные осложнения**

Частота хирургических осложнений у детей при проведении тиреоидэктомии выше, чем у взрослых; у детей младшего возраста выше, чем у детей старшего возраста. У детей младшего возраста риск возникновения транзиторного гипопаратиреоза выше, чем у подростков или взрослых.

Наиболее частым осложнением хирургического лечения (10—20%) является транзиторная гипокальциемия. В подавляющем большинстве случаев она остается бессимптомной и незамеченной, если не проводить повторные определения уровня свободного кальция. Вероятность развития стойкого гипопаратиреоза в учреждениях, специализирующихся на хирургическом лечении патологии щитовидной железы, после тиреоидэктомии (в случае первой операции на щитовидной железе) составляет менее 2%. К более частым осложнениям относятся образование келоидного рубца (2,8%), паралич возвратного гортанного нерва (2%).

#### **Послеоперационный период**

После оперативного лечения у большинства пациентов развивается гипотиреоз, требующий пожизненной терапии левотироксином. При неполном удалении щитовидной железы возможен рецидив тиреотоксикоза, поэтому необходимо длительное наблюдение.

### **После тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса рекомендуется:**

— отменить прием антитиреоидных препаратов и β-адреноблокаторов;

— начать прием левотироксина в суточной дозе, зависящей от массы тела пациента (1,7 мкг/кг), через 6—8 нед после начала приема левотироксина определить уровень ТТГ и при необходимости провести коррекцию дозы (прием левотироксина является пожизненной заместительной терапией, определение уровня ТТГ следует проводить не реже 2—3 раз в год);

— в первые дни после операции необходимо определить уровень кальция (предпочтительно — свободного кальция) и ПТГ и, при необходимости, назначить препараты кальция и витамина D.

При гипопаратиреозе основным методом лечения являются препараты гидроксилированного витамина D (альфакальцидол, кальцитриол).

Подбор дозы производится строго индивидуально на основании уровня кальция в сыворотке, который определяют 1 раз в 3 сут. Стартовая доза препарата зависит от уровня свободного кальция (менее 0,8 ммоль/л: 1—1,5 мкг/сут; 0,8—1,0 ммоль/л: 0,5—1 мкг/сут).

Ограничений по минимальной или максимальной дозе витамина D не существует. Критерий адекватной дозы — нормальный уровень кальция в течение 10 сут; после подбора адекватной дозы контроль уровня кальция проводится постоянно 1 раз в 2—4 нед, при необходимости дозу препарата корректируют. Дополнительно назначают препараты кальция в дозе 500—3000 мг/сут.

В дальнейшем наблюдать за детьми, перенесшими тиреоидэктомию и получающими заместительную терапию левотироксином, следует обычным образом, как за пациентами с гипотиреозом (гипопаратиреозом).

#### **Терапия радиоактивным йодом**

В Российской Федерации этот метод лечения у детей в силу разных причин применяется редко. Наиболее широкое применение терапия радиоактивным йодом получила в США.

Преимуществами этого вида терапии являются простота использования, хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов, связанных с хирургическим лечением. С осторожностью следует применять терапию радиоактивным йодом при выраженной офтальмопатии и при очень больших размерах щитовидной железы.

В связи с тем, что число детей, наблюдающихся после лечения радиоактивным йодом в течение длительного времени, крайне мало (по сравнению с взрослыми), многими исследователями обсуждается предположение, что впоследствии у детей может быть повышен риск развития злокачественных опухолей, однако это предположение не имеет четкой доказательной базы. Не опубликовано ни одного

исследования, подтверждающего ближайшее или отдаленное канцерогенное действие методов лечения тиреотоксикоза, применявшихся у детей и подростков. В то же время опубликованы результаты длительных наблюдений (около 36 лет) за детьми, получавшими радиоактивный йод, в которых побочных эффектов не обнаружено. Риск развития злокачественных опухолей в отдаленные сроки увеличивается пропорционально увеличению введенной активности препарата.

В последнее десятилетие, по данным Американской ассоциации тиреологов, лечение радиоактивным йодом предпочитают около 59% специалистов, таким образом, применение антитиреоидных препаратов становится все более распространенным, а использование радиоактивного йода — менее распространенным по сравнению с 90-ми годами прошлого столетия.

**Показаниями к терапии радиоактивным йодом являются:**

1. Послеоперационный рецидив тиреотоксикоза.
2. Рецидивирующее течение тиреотоксикоза на фоне лечения тиреостатиками.
3. Непереносимость тиреостатиков.

#### **Подготовка детей к терапии $^{131}\text{I}$**

У детей с выраженным тиреотоксикозом при уровне общего  $T_4 > 20 \text{ мкг\%}$  (260 нмоль/л) или свободного  $T_4 > 5 \text{ нг\%}$  (60 пмоль/л) перед проведением терапии радиоактивным йодом необходимо назначение тиазола и  $\beta$ -адреноблокаторов для нормализации этих показателей (2/+).

Медикаментозное лечение тиреостатиками обычно прекращается за 10 сут до назначения  $^{131}\text{I}$  (в случаях тяжелого тиреотоксикоза возможно прекращение лечения за 3—5 сут). Тиреостатики не отменяются перед терапией радиоактивным йодом у пациентов с тяжелым тиреотоксикозом и/или при зобе большого размера (для предотвращения тиреотоксического криза).

#### **Применение $^{131}\text{I}$ при болезни Грейвса у детей**

Если в качестве метода лечения болезни Грейвса у детей выбрана терапия  $^{131}\text{I}$ , он назначается однократно, в дозе, достаточной для достижения стойкого гипотиреоза (1/+++).

Цель терапии радиоактивным йодом при болезни Грейвса заключается в том, чтобы вызвать гипотиреоз, а не эутиреоз, так как активность  $^{131}\text{I}$  ниже определенного уровня вызывает низкодозное облучение ткани щитовидной железы, что повышает риск развития новообразований.

Методика расчета дозы различается: в некоторых центрах всем детям назначается фиксированная активность  $^{131}\text{I}$  — 15 мКи, в других активность рассчитывают, исходя из размеров железы и результата теста захвата  $^{123}\text{I}$  или  $^{131}\text{I}$ .

Поскольку с недостаточным уровнем облучения щитовидной железы связаны повышенный риск

злокачественных опухолей этого органа, а также низкая частота ремиссии, важно, чтобы у детей активность  $^{131}\text{I}$  составляла не менее 150 мКи на 1 г ткани железы. У больных с большим размером железы (50—80 г) целесообразно назначение более высоких активностей  $^{131}\text{I}$  (из расчета 200—300 мКи на 1 г ткани железы).

Для оценки размеров щитовидной железы, особенно при железе больших размеров, рекомендуется УЗИ. У пациентов с очень большим зобом существует риск недооценки размера железы и назначения в связи с этим недостаточного количества радиоактивного йода. Поэтому у пациентов с размером щитовидной железы более 80 г считается предпочтительным хирургическое лечение.

Убедительных данных о более высокой эффективности назначения дозиметрически рассчитанной активности  $^{131}\text{I}$  у детей нет. При условии введения активности  $^{131}\text{I}$  из расчета  $> 150 \text{ мКи}$  на 1 г ткани щитовидной железы частота развития гипотиреоза составляет около 95%.

#### **Наблюдение после терапии $^{131}\text{I}$**

Уровень гормонов щитовидной железы у детей начинает снижаться в течение первой недели после терапии радиоактивным йодом. Несмотря на то, что некоторые врачи возобновляют лечение антитиреоидными средствами после терапии  $^{131}\text{I}$  (через 7—10 сут), в детской практике это встречается редко. Частота краткосрочных ухудшений гипертиреоза после предварительного лечения антитиреоидными средствами неизвестна, имеются редкие сообщения о появлении у детей с тяжелым гипертиреозом тиреотоксического криза после назначения  $^{131}\text{I}$ . Назначение антитиреоидных средств может затруднить оценку состояния пациента, которое в таких случаях может быть связано с применением тиазола, а не терапией  $^{131}\text{I}$ . Прием  $\beta$ -адреноблокаторов после терапии радиоактивным йодом продолжается до тех пор, пока не нормализуется уровень свободного  $T_4$ .

Радиоактивный йод выводится из организма в основном с мочой, в меньшей степени со слюной и калом. После лечения в щитовидной железе в течение нескольких дней сохраняется значительная радиоактивность. Поэтому важно, чтобы пациенты и их семьи после терапии  $^{131}\text{I}$  придерживались рекомендаций по радиационной безопасности.

После проведения  $^{131}\text{I}$  терапии уровни тиреоидных гормонов должны измеряться ежемесячно. Уровень ТТГ может длительное время оставаться сниженным.

Гипотиреоз обычно развивается через 2—3 мес после лечения, при его выявлении необходимо немедленно назначить левотироксин.

#### **Побочные эффекты терапии $^{131}\text{I}$ у детей**

Побочные эффекты терапии  $^{131}\text{I}$  у детей встречаются редко, если не считать развитие гипотиреоза, который собственно и является целью терапии. Ме-

**Таблица 4. Теоретические прогнозы риска онкологических заболеваний, связанных с терапией  $^{131}\text{I}$  при гиперфункции щитовидной железы, и смерти от них в зависимости от возраста**

Возраст на момент облучения, годы	Общая доза $^{131}\text{I}$ (бэр или рад)		Риск онкологических заболеваний на протяжении жизни (из расчета 15 мкКИ $^{131}\text{I}$ )		Относительный риск развития злокачественной опухоли в течение жизни (из расчета 15 мкКИ $^{131}\text{I}$ )
	на 1 мкКИ	на 15 мкКИ	случаев на 100 000 населения	%	
0	11,1	167	23 884	23,9	1,96
1	4,6	69,0	9898	9,9	1,40
5	2,4	36,0	3958	3,96	1,16
10	1,45	21,8	1975	1,97	1,08
15	0,9	13,5	1024	1,02	1,04
20	0,85	12,8	812	0,81	1,03
40	0,85	12,8	574	0,56	1,02
60	0,85	12,8	464	0,46	1,02

нее 10% детей жалуются на небольшую болезненность над щитовидной железой в течение первой недели после терапии; это можно эффективно устранить с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов.

Через 4—10 сут после терапии радиоактивным йодом может повыситься уровень тиреоидных гормонов вследствие высвобождения ранее синтезированных гормонов из разрушающейся щитовидной железы; в этот период возможно назначение  $\beta$ -адреноблокаторов.

Если после терапии радиоактивным йодом у ребенка выявляется остаточная ткань щитовидной железы, существует теоретическая возможность развития в дальнейшем рака щитовидной железы.

Учитывая низкую заболеваемость раком щитовидной железы у детей (1 на 1 000 000) и сравнительно невысокую заболеваемость у взрослых (1 на 100 000), а также длительный латентный период развития опухоли, прирост заболеваемости в небольших исследованиях обнаружить сложно. Необходимо проведение совместных исследований с участием большого количества пациентов для более надежного определения отдаленных последствий терапии  $^{131}\text{I}$  у детей.

В табл. 4 приводятся теоретические прогнозы риска онкологических заболеваний, связанных с терапией  $^{131}\text{I}$ , и смертности от них в зависимости от возраста.

## Заключение

Таким образом, все три метода лечения болезни Грейвса на сегодняшний день сохраняются в клинической практике, поскольку ни один из них не доказал своего подавляющего преимущества. В подавляющем большинстве случаев у детей с болезнью Грейвса терапией первого выбора остается медикаментозное лечение. При регулярном приеме анти-

тиреоидных препаратов и при отсутствии осложнений и проблем с режимом приема в случае наступления ремиссии может восстановиться гипоталамо-гипофизарно-тиреоидный гомеостаз.

Цель тиреостатической терапии — достижение иммунологической ремиссии или временное достижение эутиреоза, позволяющее провести радикальное лечение в том возрасте, когда это будет наиболее безопасно и/или будет лучше переноситься. Цель терапии радиоактивным йодом или тиреоидэктомии — достижение гипотиреоза с последующей терапией левотироксином, поскольку заместительная терапия гипотиреоза не представляет особой сложности. У некоторых детей и подростков в случае рецидивирующего течения болезни Грейвса возможен прием небольших доз тиамазола 1 раз в сутки в течение неопределенно долгого времени (при отсутствии побочных эффектов). С другой стороны, при необходимости длительной терапии высокими дозами тиреостатиков вопрос следует решать в пользу радикального лечения. Тиреоидэктомия (самый старый способ лечения болезни Грейвса) — в случае отсутствия стойкой ремиссии и наличия квалифицированного детского хирурга — является радикальным методом лечения данного заболевания. Терапия радиоактивным йодом тоже имеет свою «нишу» в лечении болезни Грейвса, например, у подростков, не соблюдающих режим лечения, у детей, которые собираются учиться вдали от родителей (например, в колледже). Рекомендуется избегать терапии радиоактивным йодом у маленьких детей (младше 5 лет). Более старшим детям, нуждающимся в радикальной терапии и предпочитающим избегать хирургического вмешательства в связи со стрессом, дискомфортом, послеоперационными рубцами и риском развития послеоперационных осложнений, следует проводить терапию радиоактивным йодом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. Руководство для врачей. — М.: УП-Принт; 2006. 595с. [Dedov II, Peterkova VA. Pediatric endocrinology. Guidance for doctors. Moscow: UP-Print; 2006. 595p.]
2. Эндокринология. Национальное руководство. / Под редакцией акад. РАН и РАМН И.И.Дедова, чл.-кор. РАМН Г.А.Мельниченко. / Подготовлено под эгидой Российской ассоциации эндокринологов и Ассоциации медицинских обществ по качеству. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Endocrinology. National Guidelines. Ed by I.I.Dedov, G.A.Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2011.]
3. Ajjan RA, Weetman AP. Techniques to quantify TSH receptor antibodies. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008;4(8):461-8. doi: 10.1038/ncpendmet0886
4. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417
5. Bergman P, Auldlist AW, Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(2):176-82. doi: 10.1046/j.1440-1754.2001.00641.x
6. Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(4):523-8. doi: 10.1097/MOP.0b013e32832cf824
7. Brown RS. Disorders of the Thyroid Gland in Infants, Children, and Adolescents. In DeGroot LJ. *Thyroid Disease Manager*. South Dartmouth: Endocrine Education, Inc.; 2012. Available on: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/disorders-of-the-thyroid-gland-in-infancy-childhood-and-adolescence/>
8. Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, Agosti B, Delbarba A, et al. Prognostic Value of Thyrotropin Receptor Antibodies (TRAb) in Graves' Disease: A 120 Months Prospective Study. *Endocr J*. 2007;54(5):713-20. doi: 10.1507/endocrj.K06-069
9. Cooper DS, Rivkees SA. Putting Propylthiouracil in Perspective. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(6):1881-2. doi: 10.1210/jc.2009-0850
10. Glaser NS, Styne DM. Predicting the Likelihood of Remission in Children With Graves' Disease: A Prospective, Multicenter Study. *Pediatrics*. 2008;121(3):e481-e8. doi: 10.1542/peds.2007-1535
11. Hamburger JI. Management of Hyperthyroidism in Children and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985;60(5):1019-24. doi: 10.1210/jcem-60-5-1019
12. Hermsen D, Eckstein A, Schinner S, Willenberg H, Thiel A, Scherbaum W, et al. Reproducibility of Elecsys®Anti-TSHR Test Results in a Lot-to-Lot Comparison. *Horm Metab Res*. 2010;42(04):295-7. doi: 10.1055/s-0029-1246188
13. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guittney M-A, Czernichow P, Léger J. Predictors of Autoimmune Hyperthyroidism Relapse in Children after Discontinuation of Antithyroid Drug Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(10):3817-26. doi: 10.1210/jc.2008-0842
14. Kaguelidou F, Carel JC, eacute, ger J. Graves' Disease in Childhood: Advances in Management with Antithyroid Drug Therapy. *Horm Res*. 2009;71(6):310-7. doi: 10.1159/000223414
15. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in Children Treated with Long Term Medical Therapy: Twenty-Five Percent Remission Every Two Years\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987;64(6):1241-5. doi: 10.1210/jcem-64-6-1241
16. Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: An update. *Autoimmunity Reviews*. 2010;10(2):116-22. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.018
17. Pedersen IB, Handberg A, Knudsen N, Heickendorff L, Laurberg P. Assays for Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies Employing Different Ligands and Ligand Partners May Have Similar Sensitivity and Specificity but Are Not Interchangeable. *Thyroid*. 2010;20(2):127-33. doi: 10.1089/thy.2009.0105
18. Rahhal SN, Eugster EA. Thyroid Stimulating Immunoglobulin is Often Negative in Children with Graves' Disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(11). doi: 10.1515/jpem.2008.21.11.1085
19. Raza J, Hindmarsh PC, Brook CGD. Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience. *Acta Paediatr*. 2007;88(9):937-41. doi: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb00185.x
20. Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of Iodine-131 Dose on the Outcome of Hyperthyroidism in Children. *Pediatrics*. 2003;111(4):745-9. doi: 10.1542/peds.111.4.745
21. Rivkees SA, Dinauer C. An Optimal Treatment for Pediatric Graves' Disease Is Radioiodine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(3):797-800. doi: 10.1210/jc.2006-1239
22. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The Management of Graves' Disease in Children, with Special Emphasis on Radioiodine Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(11):3767-76. doi: 10.1210/jcem.83.11.5239
23. Rivkees S, Stephenson K, Dinauer C. Adverse Events Associated with Methimazole Therapy of Graves' Disease in Children. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010(1):176970. doi: 10.1186/1687-9856-2010-176970
24. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar Hepatotoxicity Profiles of Propylthiouracil and Methimazole in Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(7):3260-7. doi: 10.1210/jc.2009-2546
25. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid Cancer after Exposure to External Radiation: A Pooled Analysis of Seven Studies. *Radiat Res*. 1995;141(3):259. doi: 10.2307/3579003
26. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli IDA, Pasquino AM. Special Features of Graves' Disease in Early Childhood. *Thyroid*. 1999;9(9):871-7. doi: 10.1089/thy.1999.9.871
27. Sherman J, Thompson GB, Lteif A, Schwenk WF, van Heerden J, Farley DR, et al. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience. *Surgery*. 2006;140(6):1056-62. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.040
28. Shulman DI, Muhar IVY, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune Hyperthyroidism in Prepubertal Children and Adolescents: Comparison of Clinical and Biochemical Features at Diagnosis and Responses to Medical Therapy. *Thyroid*. 1997;7(5):755-60. doi: 10.1089/thy.1997.7.755
29. Smith J, Brown RS. Persistence of Thyrotropin (TSH) Receptor Antibodies in Children and Adolescents with Graves' Disease Treated Using Antithyroid Medication. *Thyroid*. 2007;17(11):1103-7. doi: 10.1089/thy.2007.0072
30. Smith BR, Sanders J, Furmaniak J. TSH Receptor Antibodies. *Thyroid*. 2007;17(10):923-38. doi: 10.1089/thy.2007.0239
31. Zöphel K, Roggenbuck D, Wunderlich G, Schott M. Continuously Increasing Sensitivity over Three Generations of TSH Receptor Autoantibody Assays. *Horm Metab Res*. 2010;42(12):900-2. doi: 10.1055/s-0030-1267171