

# Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба

Проф. Е.А. ТРОШИНА<sup>1</sup>, проф. Н.Ю. СВИРИДЕНКО<sup>1</sup>, д.м.н. В.Э. ВАНУШКО<sup>1</sup>, проф. П.О. РУМЯНЦЕВ<sup>1</sup>, проф. В.В. ФАДЕЕВ<sup>2</sup>, проф. Н.А. ПЕТУНИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

**Клинические рекомендации обсуждают современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом.**

*Ключевые слова:* щитовидная железа, болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб.

## The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter

E.A. TROSHINA<sup>1</sup>, N.YU. SVIRIDENKO<sup>1</sup>, V.E. VANUSHKO<sup>1</sup>, P.O. RUMYANTSEV<sup>1</sup>, V.V. FADEEV<sup>2</sup>, N.A. PETUNINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow; <sup>2</sup>State budgetary educational institution of higher professional education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University»

**The proposed clinical recommendations discuss the modern approaches to diagnostics and treatment of the diseases with the clinical picture of thyrotoxicosis.**

*Key words:* thyroid gland, Graves' disease, toxic multinodular goiter.

### Список сокращений

|      |                                            |
|------|--------------------------------------------|
| АИ   | — аутоиммунный тиреоидит                   |
| КТ   | — компьютерная томография                  |
| ДТЗ  | — диффузный токсический зоб                |
| МСКТ | — мультиспиральная компьютерная томография |
| РЙТ  | — радиойодтерапия                          |
| рТТГ | — рецептор тиреотропного гормона           |
| РФП  | — радиофармпрепарат                        |
| свТ3 | — свободный трийодтиронин                  |
| свТ4 | — свободный тироксин                       |
| ТГ   | — тиреоглобулин                            |

|                   |                                                                                    |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| ТПО               | — тиреопероксидаза                                                                 |
| ТТГ               | — тиреотропный гормон гипофиза                                                     |
| УЗИ               | — ультразвуковое исследование                                                      |
| ЩЖ                | — щитовидная железа                                                                |
| ЭОП               | — эндокринная офтальмопатия                                                        |
| CAS               | — шкала клинической активности эндокринной офтальмопатии (Clinical Activity Score) |
| EUGOGO            | — европейская группа по изучению эндокринной офтальмопатии                         |
| <sup>131</sup> I  | — радиоактивный йод                                                                |
| <sup>99m</sup> Tc | — изотоп технеция                                                                  |

## 1. Методология

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронной базе данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:**

— доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

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

— консенсус экспертов;  
— оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

— обзоры опубликованных метаанализов;  
— систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств**

Были использованы: материалы Клинических рекомендаций по диагностике и лечению тиреотоксикоза Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов — 2011 г.; Клинические рекомендации Эндокринологического общества США по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности — 2012 г., Консенсус Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) — 2006 г., систематические обзоры, метаанализы и оригинальные статьи.

Таблица 1. Уровни доказательности

| Уровень | Источник доказательств                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Проспективные рандомизированные контролируемые исследования<br>Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных<br>Крупные метаанализы<br>Как минимум, одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование<br>Репрезентативная выборка пациентов                                    |
| 2       | Проспективные с рандомизацией или без нее исследования с ограниченным количеством данных<br>Несколько исследований с небольшим количеством пациентов<br>Хорошо организованное проспективное исследование когорты<br>Метаанализы ограничены, но проведены на хорошем уровне<br>Результаты непрепрезентативны в отношении целевой популяции<br>Хорошо организованные исследования случай—контроль       |
| 3       | Нерандомизированные контролируемые исследования<br>Исследования с недостаточным контролем<br>Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками<br>Ретроспективные или наблюдательные исследования<br>Серия клинических наблюдений<br>Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию |
| 4       | Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Таблица 2. Уровни рекомендаций

| Уровень | Описание                                                                                                                                                                                                                                                                | Расшифровка                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A       | Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация 1 уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)                                                                                     | Метод/терапия первой линии, либо в сочетании со стандартной методикой/терапией                                                                                                                                                                             |
| B       | Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация 2-го уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)                                                                                  | Метод/терапия второй линии, либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуются мониторинг побочных явлений                                                                                                 |
| C       | Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация 3-го уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)                    | Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> нет возражений против продолжения данного метода/терапии.<br>Рекомендовано при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов |
| D       | Отсутствие убедительных публикаций 1, 2 или 3-го уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, <i>либо</i> убедительные публикации 1, 2 или 3-го уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой | Не рекомендовано                                                                                                                                                                                                                                           |

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

— консенсус экспертов.

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs):**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций, конфликт интересов отсутствует.

**Экономический анализ:**

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

**Метод валидации рекомендаций:**

— внешняя экспертная оценка;

— внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-эндокринологов и врачей-терапевтов первичного звена.

на в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

#### **Консультации и экспертная оценка**

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 (А—D) приводится при изложении текста рекомендаций.

## **2. Определение, принципы диагностики**

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

Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса—Базедова) (МКБ-10 E05.0) представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (ЭОП, претибиальная микседема, акропатия). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является обязательным для постановки диагноза (**уровень А**). В большинстве случаев, наибольшее клиническое значение при тиреотоксикозе с диффузным зобом имеет поражение ЩЖ.

Тиреотоксикоз у пациентов с узловым/многоузловым зобом (код МКБ-10 E05.1, E05.2) возникает вследствие развития функциональной автономии узла ЩЖ. Автономию можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие главного физиологического стимулятора — ТТГ гипофиза. При функциональной автономии клетки ЩЖ выходят из-под контроля гипофиза и

синтезируют гормоны в избыточном количестве. Если продукция тиреоидных гормонов автономными образованиями превышает физиологическую потребность, у больного развивается тиреотоксикоз. Такое событие может произойти в результате естественного течения узлового зоба или после поступления в организм дополнительных количеств йода с йодными добавками или в составе йодсодержащих фармакологических средств. Процесс развития функциональной автономии длится годами и приводит к клиническим проявлениям, в основном, у лиц старшей возрастной группы (после 45 лет) (**уровень В**).

#### **Диагностика**

Диагноз тиреотоксикоза основывается на характерной клинической картине и лабораторных показателях (высокий уровень свТ4 и свТ3 и низкое содержание ТТГ в крови). Специфическим маркером ДТЗ являются антитела к рТТГ (**уровень А**).

Клиническая диагностика тиреотоксикоза подразумевает выявление симптомов нарушения функции ЩЖ, пальпаторную оценку размеров и структуры ЩЖ, выявление заболеваний, сопутствующих тиреоидной патологии (ЭОП, акропатия, претибиальная микседема), выявление осложнений тиреотоксикоза.

**Клиническая картина.** Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиение, дрожь в теле, потерю массы тела. Нередко больные отмечают увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции. Очень часто больные предъявляют жалобы на мышечную слабость. При длительном нелеченном тиреотоксикозе может развиваться снижение костной массы — остеопения. Снижение костной плотности, особенно у пожилых лиц, является фактором риска развития переломов. Наиболее уязвимы в этом отношении женщины в постменопаузе, имеющие снижение костной массы за счет дефицита эстрогенов.

Серьезную опасность для лиц пожилого возраста представляют сердечные эффекты тиреотоксикоза. Фибрилляции предсердий — грозное осложнение тиреотоксикоза. В начале фибрилляция предсердий обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбоэмболических осложнений. При длительно существующем тиреотоксикозе может развиваться дилатационная кардиомиопатия, которая вызывает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности.

Развитие функциональной автономии, преимущественно у лиц пожилого возраста, определяет клинические особенности данного заболевания. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиения, нарушения сердечного ритма, симптомы недостаточности кровообращения. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, патология пищеварительного тракта, неврологические расстройства маскируют основную причину заболевания.

Примерно у 40—50% пациентов с ДТЗ развивается ЭОП, которая характеризуется поражением мягких тканей орбиты: ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц; с вовлечением зрительного нерва и вспомогательного аппарата глаза (век, роговицы, конъюнктивы, слезной железы). У больных развивается спонтанная ретробульбарная боль, боль при движениях глазами, эритема век, отек или припухлость век, гиперемия конъюнктивы, хемоз, проптоз, ограничение подвижности глазодвигательных мышц. Наиболее тяжелыми осложнениями ЭОП являются: нейропатия зрительного нерва, кератопатия с формированием бельма, перфорация роговицы, офтальмоплегия, диплопия.

#### Классификация размеров зоба (ВОЗ, 1994)

**0** — зоба нет. Пальпаторно размеры каждой доли не превышают размеров дистальной фаланги большого пальца исследуемого.

**I** — размер зоба больше дистальной фаланги большого пальца исследуемого, зоб пальпируется, но не виден.

**II** — зоб пальпируется и виден на глаз.

При подозрении на функциональные нарушения ЩЖ пациент направляется на исследование базального уровня ТТГ высокочувствительным методом (**уровень А**). Направить на исследование ТТГ может врач любой специальности. При отклонении уровня ТТГ от нормальных значений пациент направляется на консультацию к эндокринологу.

**1. Исследование функциональной активности ЩЖ** заключается в определении содержания тиреоидных гормонов в крови: свТ4 и свТ3, базального уровня ТТГ.

Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе должна быть низкой ( $<0,1$  мЕ/л), содержание в сыворотке свТ4 и свТ3 — повышенным (**уровень А**). У некоторых больных отмечается снижение уровня ТТГ без одновременного повышения концентрации тиреоидных гормонов в крови (**уровень А**). Такое состояние расценивается как «субклинический» тиреотоксикоз, если только оно не обусловлено иными причинами (приемом лекарственных препаратов, тяжелыми нетиреоидными заболеваниями).

Нормальный или повышенный уровень ТТГ на фоне высоких показателей свТ4 может указывать на

ТТГ-продуцирующую аденому гипофиза, либо избирательную резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам.

**2. Исследование иммунологических маркеров.** Антитела к рТТГ выявляются у 99—100% больных аутоиммунным тиреотоксикозом (**уровень В**). В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться, исчезать (**уровень А**) или менять свою функциональную активность, приобретая блокирующие свойства (**уровень D**).

«Классические» антитела — антитела к ТГ и ТПО выявляются у 40—60% больных аутоиммунным токсическим зобом (**уровень В**). При воспалительных и деструктивных процессах в ЩЖ неаутоиммунной природы антитела могут присутствовать, но в невысоких значениях (**уровень С**). Рутинное определение уровня антител к ТПО и ТГ для диагностики ДТЗ не рекомендуется (**уровень В**). Определение антител к ПТО и ТГ проводится только для дифференциального диагноза аутоиммунного и неаутоиммунного тиреотоксикоза.

**3. Методы визуализации.** УЗИ, цветное доплеровское картирование, скинтиграфия ЩЖ, рентгенологическое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография.

С помощью УЗИ определяется объем и эхоструктура ЩЖ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин 25 мл. Эхогенность ЩЖ средняя, структура равномерная. Эхогенность ЩЖ при аутоиммунном тиреотоксикозе равномерно снижена, эхоструктура обычно однородная, кровоснабжение усилено (**уровень В**). При наличии узлового/многоузлового зоба выявляются образования в ЩЖ. УЗИ проводится всем пациентам с тиреотоксикозом.

**Скintiграфия ЩЖ** чаще всего используется для диагностики различных форм токсического зоба. Наиболее часто для сканирования ЩЖ используется изотоп технеция ( $^{99m}\text{Tc}$ ),  $^{123}\text{I}$ , реже  $^{131}\text{I}$  (**уровень В**).  $^{99m}\text{Tc}$  имеет короткий период полураспада (6 ч), что значительно уменьшает дозу облучения. При ДТЗ отмечается равномерное распределение изотопа. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии (**уровень А**). В ряде случаев автономия может носить диффузный характер, за счет диссеминации автономно функционирующих участков ЩЖ.

По накоплению и распределению изотопа можно судить о функциональной активности ЩЖ, о характере ее поражения (диффузном или узловом), об объеме ткани после резекции или струмэктомии, о наличии эктопированной ткани.

Скintiграфия ЩЖ показана при узловом или многоузловом зобе, если уровень ТТГ ниже нормы или с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загроудинного зоба (**уровень В**).

В йододефицитных регионах скintiграфия ЩЖ при узловом и многоузловом зобе показана, даже если уровень ТТГ находится в области нижней границы нормы (**уровень С**).

Важным показанием к скintiграфии ЩЖ является дифференциальная диагностика гиперфункции ЩЖ при БГ и многоузловом токсическом зобе с заболеваниями, протекающими с деструктивным тиреотоксикозом (безболевого тиреоидит, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа).

Проведение КТ и МРТ, рентгенологического исследования с контрастированием барием пищевода помогают диагностировать загрудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода (**уровень В**).

Значительно менее информативно в этом плане рентгенологическое исследование с контрастированием барием пищевода. Пункционная биопсия и цитологическое исследование проводятся при наличии узловых образований ЩЖ, что обсуждается в отдельных рекомендациях (**уровень В**).

### 3. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с:

— тиреотоксикозом, обусловленным деструкцией тиреоидной ткани:

- безболевым («молчащим») тиреоидитом;
- подострым тиреоидитом;
- послеродовым тиреоидитом;
- лучевым тиреоидитом;
- амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом;

— тиреотоксикозом, вызванным избыточной продукцией ТТГ (ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза или гипофизарная резистентность к тиреоидным гормонам);

— искусственным тиреотоксикозом (прием пациентом препаратов тиреоидных гормонов, включая сухие экстракты ЩЖ).

### 4. Лечение тиреотоксикоза

**Цель лечения** — устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация тиреоидных гормонов и ТТГ, иммунологическая ремиссия заболевания при АИТ.

**Немедикаментозное лечение.** До достижения эутиреоза следует ограничить физическую нагрузку и поступление йодсодержащих препаратов, отказаться от курения.

**Медикаментозное лечение.** Зависит от причины, вызвавшей развитие тиреотоксикоза. Лечение тиреотоксикоза, обусловленного гиперпродукцией тиреоидных гормонов, начинается с приема тиреостатиков.

#### Методы лечения тиреотоксикоза:

- консервативное (прием антитиреоидных препаратов);
- оперативное (тиреоидэктомия);
- лечение  $^{131}\text{I}$ .

#### Консервативное лечение диффузного токсического зоба

Консервативное лечение назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или РИТ, а также (в отдельных группах пациентов) в качестве базового длительного курса лечения, который в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии (**уровень В**). В первую очередь речь идет о пациентах с умеренным увеличением объема ЩЖ (до 40 мл). Длительную консервативную терапию нецелесообразно планировать у пациентов с выраженными осложнениями тиреотоксикоза (фибриляция предсердий, остеопороз и др.) (**уровень В**). Важным условием планирования длительной тиреостатической терапии является готовность пациента следовать рекомендациям врача (комплаентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи.

Тиамазол (тирозол, мерказолил) является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения ДТЗ, за исключением лечения ДТЗ в I триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных реакций на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу (ПТУ, пропицилу) (**уровень С**). Тиамазол в начале назначается в относительно больших дозах: 30–40 мг (в 2 приема) или ПТУ — 300–400 мг (в 3–4 приема). На фоне такой терапии спустя 4–6 нед у 90% пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня свТ4. Уровень ТТГ может еще долго оставаться пониженным. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, пациентам с явным тиреотоксикозом целесообразно назначение  $\beta$ -адреноблокаторов (анаприлин 120 мг/сут в 3–4 приема или длительно действующие препараты, например конкор 5 мг/сут, атенолол — 100 мг/сут однократно) (**уровень В**). При тяжелом, длительном тиреотоксикозе и при наличии симптомов надпочечниковой недостаточности показано назначение глюкокортикоидов: преднизолона (10–15 мг/сут перорально) или гидрокортизона (50–75 мг/сут внутримышечно).

После нормализации уровня свТ4 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и, примерно через 2–3 нед, переходят на прием поддерживающей дозы (10 мг в день). Параллельно, начиная от момента нормализации уровня свТ4 или несколько позже пациенту назначается левотироксин в дозе 25–50 мкг/сут. Такая схема получила название «блокируй и замещай». Критерием адекватности те-

рапии является стойкое поддержание нормального уровня свТ4 и ТТГ.

Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а также печеночного профиля, включая билирубин и трансаминазы (**уровень А**). У всех пациентов, получающих тиреостатики при фебрильных состояниях и при фарингите, ангине, следует определять уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов не рекомендуется (**уровень В**).

Пациент должен быть предупрежден о побочных эффектах тиреостатических препаратов и необходимости без промедления обратиться к лечащему врачу при появлении зудящей сыпи, желтухи, ахолического кала или потемнения мочи, артралгии, болей в животе, тошноты, лихорадки или фарингита. До начала медикаментозной терапии и при каждом последующем визите пациент должен быть оповещен о том, что он должен незамедлительно прекратить прием препаратов и обратиться к врачу при появлении симптомов, которые могут быть связаны с агранулоцитозом или повреждением печени.

Функция печени должна быть определена у пациентов, принимающих ПТУ, при появлении зудящей сыпи, желтухи, обесцвеченного стула или темной мочи, артралгии, боли в животе, потере аппетита и тошноте.

При возникновении незначительных кожных реакций возможно назначение антигистаминных препаратов без прекращения антитиреоидной терапии. При наличии стойких умеренных и легких побочных эффектов антитиреоидной терапии необходимо отменить тиреостатик и направить пациента на терапию  $^{131}\text{I}$  или хирургическое вмешательство, либо перевести его на другое антитиреоидное средство, если терапия  $^{131}\text{I}$  или операция пока не показаны.

Если тиамазол выбран в качестве начальной терапии ДТЗ, то лекарственная терапия должна продолжаться около 12—18 мес, после чего она постепенно отменяется, если у пациента нормальный уровень ТТГ. Перед отменой тиреостатической терапии желательно определить уровень антител к рТТГ, так как это помогает прогнозировать исход лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем антител к рТТГ (**уровень С**). При правильно проведенном лечении частота рецидивов после отмены тиреостатических препаратов составляет 70% и более. Если у пациента с ДТЗ после отмены тиамазола вновь развивается тиреотоксикоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении радиоiodтерапии или тиреоидэктомии.

#### Терапия $^{131}\text{I}$ диффузного токсического зоба

РЙТ при ДТЗ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного кон-

сервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12—18 мес), невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным.

РЙТ предусматривает проведение комплекса технологических процессов, взаимно связанных между собой. РЙТ включает следующие технологии: предварительное обследование, радионуклидную диагностику с внутривенным введением РФП, подготовку РФП, РЙТ с пероральным введением РФП, технологию дозиметрического сопровождения (дозиметрическое планирование РЙТ, контроль реальных доз облучения пациентов при РЙТ, радиационный контроль больных, радиационный контроль персонала и помещений отделения РЙТ). РЙТ может проводиться только в специализированных центрах, способных обеспечить радиационную и экологическую безопасность для больных, сотрудников и окружающей среды. Во всем мире большая часть пациентов с болезнью Грейвса, равно как и с другими формами токсического зоба, в качестве лечения получает именно РЙТ. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиваться во время операции на ЩЖ. Единственными противопоказаниями к лечению  $^{131}\text{I}$  являются беременность и грудное вскармливание (**уровень А**). Гипотиреоз обычно развивается в течение 6—12 мес после введения  $^{131}\text{I}$ .

Лечение тиамазолом перед проведением РЙТ при болезни Грейвса следует считать оправданным у пациентов группы риска по развитию осложнений из-за обострения тиреотоксикоза (т.е. у тех, у кого симптоматика выражена, или у которых уровень свТ4 превышает нормальный в 2—3 раза, у пациентов с сердечно-сосудистыми нарушениями, ЭОП) (**уровень В**). Пациенты этой группы риска должны получать лечение  $\beta$ -адреноблокаторами перед терапией радиоактивным йодом (**уровень А**). В ряде ситуаций (агранулоцитоз, лейкопения, аллергические реакции) терапия  $^{131}\text{I}$  может быть назначена без какой-либо подготовки. Медикаментозное лечение любого сопутствующего заболевания должно быть оптимизировано перед введением  $^{131}\text{I}$  (**уровень В**).

До проведения РЙТ пациента консультирует радиолог и эндокринолог с целью открытого обсуждения показаний, возможных побочных эффектов, самой процедуры и радиационной защиты во время пребывания в центре и после выписки.

Целью РЙТ является ликвидация тиреотоксикоза путем разрушения гиперфункционирующей ткани ЩЖ и достижение стойкого гипотиреоидного состояния (**уровень В**).

Существует два подхода к определению рекомендуемой терапевтической активности: введение так называемой стандартной активности, надежно гарантирующей аблацию ЩЖ, или индивидуальный расчет терапевтической активности, основанный на оценке захвата  $^{131}\text{I}$ , эффективного периода его полувыведения, объема ткани-мишени. Клиническое значение индивидуального планирования РИТ продолжает оставаться предметом дискуссий. К сожалению, при проведении РИТ по поводу токсических форм зоба, точный расчет терапевтической активности не гарантирует достижение стойкого эутиреоза и не предотвращает развития гипотиреоза или тиреотоксикоза после облучения.

При ДТЗ надлежащая активность  $^{131}\text{I}$  должна быть назначена однократно (обычно 10–15 мКи) с целью достижения у пациента гипотиреоза. У пациенток детородного возраста за 48 ч до терапии  $^{131}\text{I}$  необходимо провести тест на беременность (**уровень А**).

Врач, назначающий РИТ, должен обеспечить пациента письменными рекомендациями (памяткой) по поводу правил радиационной безопасности после проведения лечения. Если меры предосторожности не могут быть соблюдены, необходимо выбрать другой (альтернативный) метод лечения.

Последующее наблюдение в течение первых 1–2 мес после терапии  $^{131}\text{I}$  должно включать определение уровня свТ4 и свТ3. Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4–6 нед.

Если тиреотоксикоз при ДТЗ сохраняется, через 6 мес после терапии  $^{131}\text{I}$  рекомендуется повторное лечение  $^{131}\text{I}$  (**уровень В**). Если гипотиреоз развивается в ранние сроки после терапии  $^{131}\text{I}$ , т.е. уже примерно через 4–6 нед, он может носить транзиторный характер и после него может вновь возобновиться тиреотоксикоз.

#### **Оперативное лечение ДТЗ**

**Оперативное лечение ДТЗ** показано при загрудинном расположении зоба, диффузных и узловых формах зоба с компрессионным синдромом, отказе пациента от РИТ.

Тотальная тиреоидэктомия является методом выбора хирургического лечения ДТЗ (**уровень В**). Если операция выбрана в качестве метода лечения ДТЗ, пациент должен быть направлен к специализированному хирургу, владеющему техникой тиреоидэктомии.

Если у пациента с ДТЗ выявлено узловое образование в ЩЖ, проводится пункционная биопсия и цитологическое исследование. При подтверждении коллоидного характера узлового зоба тактика лечения не отличается от изложенной выше.

Перед проведением тиреоидэктомии необходимо достижение эутиреоидного состояния (нормальный уровень свТ3, свТ4) с помощью терапии тиреостатиками (**уровень А**). В исключительных обстоя-

тельствах, когда достижение эутиреоидного состояния невозможно (аллергия на антигипотиреотические препараты, агранулоцитоз) и существует необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии, необходимо назначение плазмафереза или плазматереза (назначению пациенту йодида калия непосредственно в предоперационном периоде в сочетании с  $\beta$ -блокаторами) (**уровень С**).

После тиреоидэктомии по поводу ДТЗ рекомендуется определение уровня кальция и при необходимости назначение дополнительно препаратов кальция и витамина D. Прием антигипотиреотических препаратов необходимо прекратить. Препараты левотироксина натрия (эутирокс, L-тироксин) назначаются сразу в полной заместительной дозе из расчета, ориентировочно, 1,7 мкг на 1 кг массы тела пациента. Определить уровень ТТГ следует через 6–8 нед после операции.

#### **Лечение узлового/многоузлового токсического зоба**

Пациентам с узловым/многоузловым токсическим зобом (УТЗ/МТЗ) показана терапия  $^{131}\text{I}$  или тиреоидэктомия. Длительное лечение тиамазолом целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение (престарелый возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии).

Пациенты с УТЗ/МТЗ, которые находятся в группе повышенного риска развития осложнений за счет усугубления тиреотоксикоза, включая пожилых лиц и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или тяжелым тиреотоксикозом, должны получать терапию  $\beta$ -блокаторами перед терапией  $^{131}\text{I}$  и до того момента, пока не будет достигнут эутиреоз.

Предварительное лечение тиамазолом перед проведением терапии  $^{131}\text{I}$  при УТЗ/МТЗ должно обсуждаться для пациентов, имеющих повышенный риск развития осложнений в связи с усилением тиреотоксикоза, включая пожилых пациентов и тех, у кого имеются заболевания сердечно-сосудистой системы или тяжелый тиреотоксикоз.

Для лечения УТЗ/МТЗ применяют более высокие дозы (350–450 Гр), поскольку  $^{131}\text{I}$  поглощается только автономными участками и частота развития гипотиреоза значительно ниже, чем при РИТ ДТЗ. Целью лечения автономии является деструкция автономно функционирующей ткани с восстановлением эутиреоза.

При лечении УТЗ/МТЗ радиоактивным йодом активность  $^{131}\text{I}$ , которая обеспечит ликвидацию тиреотоксикоза, должна быть назначена однократно.

Наблюдение пациентов после РИТ по поводу УТЗ/МТЗ в течение 1–2 мес подразумевает определение свТ4 и ТТГ. Его необходимо повторять с интервалом в 2 мес до тех пор, пока не будут получены стабильные результаты, в дальнейшем — как минимум 1 раз в год по клиническим показаниям.

Если тиреотоксикоз сохраняется в течение 6 мес после РЙТ, рекомендовано повторное назначение <sup>131</sup>I.

Если в качестве метода лечения УТЗ/МТЗ выбрана операция, у пациентов с манифестным тиреотоксикозом необходимо достижение эутиреоза на фоне терапии тиамазолом (при отсутствии на него аллергии), возможно в комбинации с β-адреноблокаторами.

Операцией выбора при МТЗ является предельно субтотальная или тотальная тиреоидэктомия. Операцией выбора при УТЗ является резекция пораженной доли ЩЖ.

После тиреоидэктомии по поводу МТЗ рекомендуется определение уровня кальция сыворотки и, основываясь на полученных результатах, дополнительное назначение препаратов кальция и витамина D.

Прием тирозола должен быть прекращен после операции по поводу УТЗ/МТЗ. β-адреноблокаторы должны быть постепенно отменены после операции.

После операции по поводу МТЗ заместительная терапия препаратами левотироксина натрия (эутирокс, L-тироксин) должна быть начата в дозе, соответствующей массе тела пациента (1,7 мкг/кг) и его возрасту; пожилые пациенты нуждаются в немного меньшей дозе. ТТГ должен определяться каждые 1–2 мес до тех пор, пока он не стабилизируется, а затем — ежегодно.

После операции по поводу УТЗ уровень ТТГ и свТ4 должны быть определены через 4–6 нед после операции и при устойчивом повышении уровня ТТГ должна быть начата терапия препаратами левотироксина. Также показано профилактическое назначение йодидов.

После неадекватных по объему операции по поводу УТЗ/МТЗ методом выбора лечения тиреотоксикоза является терапия <sup>131</sup>I.

#### Лечение субклинического тиреотоксикоза

Лечение субклинического тиреотоксикоза рекомендуется при стойком снижении уровня ТТГ менее 0,1 мЕд/л у всех пациентов 65 лет и старше, у женщин в постменопаузе, которые не принимают эстрогены или бисфосфонаты, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, заболеваниями сердца, остеопорозом. Если уровень ТТГ стойко находится ниже границы референсного диапазона, но равен 0,1 мЕд/л и более, лечение субклинического тиреотоксикоза должно быть рассмотрено у пациентов 65 лет и старше и у пациентов с заболеваниями сердца или симптомами тиреотоксикоза. Если необходимо лечение субклинического тиреотоксикоза, оно должно быть основано на этиологии нарушения функции ЩЖ и придерживаться тех же принципов, которые приняты для лечения манифестного тиреотоксикоза при этих заболеваниях.

#### Лечение тиреотоксикоза во время беременности

При выявлении сниженного уровня ТТГ в I триместре (менее 0,1 мЕд/л) у всех пациенток необходимо определить уровень свТ4 и свТ3. Дифференциальная диагностика ДТЗ и гестационного тиреотоксикоза основывается на выявлении зоба, антител к рТТГ, эндокринной офтальмопатии и другой аутоиммунной патологии; выявление антител к ТПО этого сделать не позволяет (**уровень В**). Проведение скинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано.

Методом выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности являются антитиреоидные препараты. Целью приема антитиреоидных веществ является смягчение симптомов тиреотоксикоза у матери без развития гипотиреоза у плода. Это достигается путем подбора таких доз тиреостатика, которые позволяют сохранить умеренно повышенный уровень свТ4, не добиваясь нормализации ТТГ. И ПТУ, и тиамазол (тирозол) свободно проникают через плацентарный барьер, попадают в кровь плода и могут вызвать развитие гипотиреоза и зоба и рождения ребенка со сниженным интеллектом. Поэтому антитиреоидные препараты назначают в минимально возможных дозах. Доза тирозола не должна превышать 15 мг/сут. Доза пропицила — 200 мг/сут. Контроль свТ4 осуществляется через 2–4 нед. После достижения целевого уровня свТ4 доза тиреостатика уменьшается до поддерживающей (тирозол до 5–7,5 мг, пропицила до 50–75 мг). Уровень свТ4 необходимо контролировать ежемесячно или по ситуации. К концу II и в III триместре вследствие усиления иммуносупрессии наступает иммунологическая ремиссия ДТЗ, и у большинства беременных тиреостатик отменяется.

Препаратом выбора в I триместре является ПТУ, во II и III — тиамазол (**уровень С**). Это связано с тем, что прием тиамазола в единичных случаях может быть ассоциирован с врожденными аномалиями, развивающимися в период органогенеза в I триместре. При недоступности и непереносимости ПТУ может быть назначен тиамазол. У пациенток, получающих тиамазол, при подозрении на беременность необходимо в максимально ранние сроки проводить тест на беременность и при ее наступлении переводить их на прием ПТУ, а в начале II триместра вновь возвращаться к приему тиамазола. В литературе отмечены редкие случаи тяжелых гепатотоксических реакций на прием ПТУ. Если пациентка исходно получала ПТУ, ее аналогичным образом в начале II триместра рекомендуется перевести на прием тиамазола.

Схема «блокируй и замещай» предусматривает использование более высоких доз тионамидов с возможным развитием медикаментозного гипотиреоза, для предупреждения которого назначается прием тиреоидных препаратов. Избыток антитиреоидных

препаратов может привести к развитию гипотиреоза и зоба у плода. Поэтому использование схемы «блокируй и замещай» противопоказано во время беременности (**уровень А**).

В случае тяжелого течения тиреотоксикоза и необходимости приема высоких доз анти tireоидных препаратов, а также непереносимости тиреостатики (аллергические реакции или выраженная лейкопения) или отказа беременной принимать тиреостатики, показано оперативное лечение, которое можно проводить во II триместре (**уровень С**). В I триместре высока вероятность спонтанного аборта, а в III триместре — преждевременных родов. После тиреоидэктомии или предельно субтотальной резекции ЩЖ назначается заместительная терапия левотироксином из расчета 2,3 мкг на 1 кг массы тела.

Проведение РЙТ беременным абсолютно противопоказано. Если  $^{131}\text{I}$  был по случайности назначен беременной женщине, ее необходимо информировать о радиационном риске, включая риск разрушения у плода ЩЖ, если  $^{131}\text{I}$  был принят после 12 нед беременности. Рекомендации «за» или «против» прерывания беременности, во время которой женщина получила  $^{131}\text{I}$ , отсутствуют.

При транзитном чХГ-индуцированном снижении уровня ТТГ на ранних сроках беременности терапия тиреостатиками назначаться не должна.

Антитела к рТТГ свободно проникают через трансплacentарный барьер и могут вызвать транзитный тиреотоксикоз у плода и новорожденного. Пациенткам, у которых ДТЗ был диагностирован во время беременности, уровень антител к рТТГ необходимо определять при постановке диагноза, а при его повышении еще и на 22–26-й неделе беременности. При высоком уровне антител к рТТГ в III триместре и тяжелом течении ДТЗ вероятность развития врожденного тиреотоксикоза особенно велика. У женщин с повышенным уровнем антител к рТТГ, а также у женщин, получающих тиреостатическую терапию по поводу ДТЗ, необходимо проведение УЗИ плода с целью выявления признаков нарушения функции ЩЖ, к которым относятся задержка роста, отечность, зоб, сердечная недостаточность (**уровень В**). У всех новорожденных от женщин с ДТЗ необходимо оценивать функцию ЩЖ и при необходимости проводить соответствующее лечение (**уровень В**). Если у женщины не определяются антитела к рТТГ и она не получает тиреостатики, риск фетального или неонатального нарушения функции ЩЖ очень низок.

При выявлении у женщины тиреотоксикоза в послеродовом периоде необходимо проведение дифференциальной диагностики между ДТЗ и послеродовым тиреоидитом. Женщинам с выраженными симптомами тиреотоксической фазы послеродового тиреоидита могут быть рекомендованы  $\beta$ -адреноблокаторы.

### Подходы к лечению диффузного токсического зоба у пациентов с эндокринной офтальмопатией

Тиреостатическую терапию у пациентов с ДТЗ и ЭОП предпочтительнее проводить по схеме «блокируй и замещай» (**уровень С**). Поддержание стойкого эутиреоидного состояния при проведении консервативного лечения является профилактикой прогрессирования ЭОП в послеоперационном периоде. Оперативное лечение ДТЗ с синхронными проявлениями ЭОП рекомендуется выполнять в объеме тиреоидэктомии с целью профилактики реактивации и прогрессирования ЭОП в послеоперационном периоде (**уровень В**).

Всем пациентам с ДТЗ и ЭОП необходима обязательная максимально ранняя (с 1-го дня после операции) медикаментозная коррекция послеоперационного гипотиреоза с последующим регулярным определением уровня ТТГ (при отсутствии признаков прогрессирования ЭОП и декомпенсации гипотиреоза или тиреотоксикоза) не менее 1 раза в год после установления заместительной дозы левотироксина.

РЙТ можно рекомендовать как безопасный метод лечения тиреотоксикоза при ДТЗ у пациентов с ЭОП, не приводящий к ухудшению ее течения, при условии достижения стойкого эутиреоидного состояния в пострадиационном периоде на фоне заместительной терапии левотироксином натрия (**уровень С**).

При планировании оперативного лечения или РЙТ ДТЗ необходимо учитывать степень активности ЭОП. Пациентам с неактивной фазой ЭОП ( $\text{CAS} < 3$ ) предварительная подготовка не требуется, назначается только симптоматическое лечение (**уровень А**). В активную фазу ( $\text{CAS} \geq 5$ ) до проведения хирургического лечения или РЙТ необходимо лечение глюкокортикоидами (**уровень В**). При низкой активности процесса ( $\text{CAS} = 3-4$ ) и в неактивную фазу глюкокортикоиды назначаются в основном после радикального лечения.

Пациентам с тяжелой степенью ЭОП и угрозой потери зрения проведение РЙТ противопоказано. Следует отметить, что при проведении лечения ЭОП необходим индивидуальный подход. Пациентам с ДТЗ и ЭОП необходимо в обязательном порядке рекомендовать отказаться от курения, а также снижение массы тела. Отказ от курения — обязательная рекомендация курящим пациентам с ДТЗ и ЭОП при подготовке к РЙТ (**уровень В**).

### Лечение медикаментозно-индуцированного тиреотоксикоза

Для лечения манифестного йодиндуцированного тиреотоксикоза используются  $\beta$ -адреноблокаторы в виде монотерапии или в комбинации с тиамазолом.

У пациентов, у которых тиреотоксикоз развился на фоне терапии интерфероном- $\alpha$  или интерлейкином-2, необходимо проведение дифференциальной

диагностики между ДТЗ и цитокин-индуцированным тиреоидитом.

На фоне терапии амиодароном оценка функции ЩЖ рекомендуется до, затем через 1 и 3 мес после начала лечения, а затем с интервалом 3–6 мес.

При развитии амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза необходима дифференциальная диагностика его 1-го (йодиндуцированный) и 2-го типа (деструктивный тиреоидит).

Решение о прекращении приема амиодарона на фоне развившегося тиреотоксикоза должно быть принято индивидуально, на основании консультации кардиолога и наличия или отсутствия альтернативной эффективной антиаритмической терапии.

Тиамазол должен быть использован для лечения 1-го типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, и глюкокортикостероиды — для лечения 2-го типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза.

При выраженном амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе, который не отвечает на монотерапию, а также в ситуациях, когда тип заболевания не может быть точно определен, показано назначение комбинации тиреостатиков и глюкокортикоидов.

У пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом при отсутствии эффекта от агрессивной комбинированной терапии тиамазолом и преднизолоном, должна быть выполнена тиреоидэктомия.

#### **Лечение тиреотоксикоза вследствие деструктивного тиреоидита**

Пациенты с легкими симптомами подострого тиреоидита могут получать  $\beta$ -блокаторы и нестеро-

идные противовоспалительные препараты. При отсутствии эффекта, а также при умеренной или тяжелой симптоматике могут быть назначены глюкокортикоиды.

#### **Лечение тиреотоксикоза редкой этиологии**

Диагноз ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза (тиреотропинома) основывается на несоответствии нормального или повышенного уровня ТТГ высокому уровню свТ4 и свТ3, при этом обычно при МРТ выявляется аденома гипофиза, отсутствует семейный анамнез и данные генетического исследования, характерные для синдрома резистентности к тиреоидным гормонам. Пациентам с тиреотропиномами показано оперативное лечение, которое должно проводиться опытным нейрохирургом.

Пациентам со *struma ovarii* показано оперативное лечение.

Терапия тиреотоксикоза, вызванного хориокарциномой, включает применение тиамазола и лечение первичной опухоли.

#### **Рецензенты:**

*Акад. РАН Г.А. Мельниченко*

*ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России;*

*Проф. Е.Н. Гринева*

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург*

## **ЛИТЕРАТУРА**

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Егоров А.В. Диагностика, лечение и профилактика ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. — 2006. — №2. — С. 15–22. [Dedov II, Melnichenko GA, Sviridenko NY, Platonova NM, Molashenko NV, Yegorov AV. Diagnostics, treatment, and prevention of iatrogenic iodine-induced thyroid gland diseases. Vestn Ross Akad Med Nauk 2006;(2):15–22.].
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: «ГЭОТАР — Медиа»; 2009. — 422 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeyev VV. Endocrinology. Moscow: «GEO-TAR—Media»; 2009.].
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина; 2000. — С. 172–179. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeyev V.V. Endocrinology. Moscow: Meditsina; 2000.].
- Диагностика и лечение заболевания щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде: по материалам клинических рекомендаций эндокринологической ассоциации США. / Перевод и комментарии В. В. Фадеева. 2007. Режим доступа: <http://www.thyronet.rusmedserv.com/> [Diagnosis and treatment of thyroid disease during pregnancy and the postpartum period: based on American Association of Clinical Endocrinologists. Translation and Commentary by Fadeyev V.V. 2007.].
- Menconi F, Marccci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. Autoimmun Reviews. 2014;13(4W5):398W402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013.
- Мельниченко Г.А. Болезни щитовидной железы и беременность: В кн.: Болезни органов эндокринной системы (руководство по внутренним болезням) / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Медицина, 2002. [Mel'nichenko G.A. Thyroid Disease and Pregnancy. In book: Diseases of the endocrine system (manual of internal medicine). Ed by I.I. Dedov. Moscow: Meditsina; 2002.].
- Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Голицин С.П., Бакалов С.А., Сердюк С.Е. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике. (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы) // Российский кардиологический журнал. — 2012. — №2. — С. 63–71. [Sviridenko NY, Platonova NM, Molashenko NV, Golitsyn SP, Bakalov SA, Serdyuk SE. Endocrine aspects of amiodarone therapy in clinical practice (Follow-up and treatment algorithm for patients with thyroid dysfunction). Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2012;(2):63–71.].
- Свириденко Н.Ю. Функциональная автономия щитовидной железы // Врач. — 2002. — № 6. — С.8–11. [Sviridenko NY. Funktsional'naya avtonomiya shchitovidnoy zhelezy. Vrach 2002;(6):8–11.].
- Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И., Ремизов О.В. Болезнь Грейвса и эндокринная

- офтальмопатия. / Под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова и акад. РАМН Г.А. Мельниченко. М.: МАИ-принт; 2012. [Sviridenko NY, Belovalova IM, Sheremeta MS, Tabeeva KI, Remizov OV. Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. Ed by I.I. Dedov and G.A. Mel'nichenko. Moscow: MAI-print; 2012.].
10. Свириденко Н.Ю., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса // Проблемы эндокринологии. — 2011. — Т. 57. — №2. — С. 23-26. [Sviridenko NI, Likhvantseva VG, Belovalova IM, Sheremeta MS, Tabeeva KI. Anti-TSH receptor antibodies as predictors of the severity and outcome of endocrine ophthalmopathy in the patients presenting with Graves' disease. *Problemy endocrinologii* 2011;57(2):23-26.] doi: 10.14341/probl201157223-26.
  11. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А., Гитель Е.П., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — №4. — С. 10-18. [Fadееv VV, Abramova NA, Prokof'ev SA, Gitel' EP, Mel'nichenko GA, Dedov II. TSH receptor antibodies in the differential diagnosis of toxic goiter // *Problemy endocrinologii* 2005;51(4):10-18.].
  12. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гусева Т.Н., Гарбузов П.И., Бузиашвили И.И., Мельниченко Г.А. Отдалённые результаты лечения токсического зоба радиоактивным <sup>131</sup>I // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — №1. — С. 3-9. [Fadееv VV, Drozdovskiy BY, Guseva TN, Garbuzov PI, Buziashvili II, Mel'nichenko GA. Long-term results of treatment of toxic goiter with radioactive <sup>131</sup>I. *Problemy endocrinologii* 2005;51(1):3-9.].
  13. 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.
  14. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A. Glucocorticoids and outcome of radioactive iodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2005;153(1):13-14. doi: 10.1530/eje.1.01938.
  15. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and Thyroid-Associated Ophthalmopathy: A Novel Explanation of the Biological Link. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1):59-64. doi: 10.1210/jc.2006-1824.
  16. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(8):2543-2565. doi: 10.1210/jc.2011-2803.
  17. Esfahani AF, Kakhki VR, Fallahi B, Eftekhari M, Beiki D, Saghari M, et al. Comparative evaluation of two fixed doses of 185 and 370 MBq <sup>131</sup>I, for the treatment of Graves' disease resistant to antithyroid drugs. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. 2005;8(3):158-161.
  18. Fadееv V. Clinical Aspects of Thyroid Disorders in the Elderly. *Thyroid Int*. 2007 (3):3-15.
  19. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *Canadian Medical Association Journal*. 2003 March 4, 2003;168(5):575-585.
  20. Järhult J, Rudberg C, Larsson E, Selvander H, Sjövall K, Winsa B, et al. Graves' Disease with Moderate-Severe Endocrine Ophthalmopathy—Long Term Results of a Prospective, Randomized Study of Total or Subtotal Thyroid Resection. *Thyroid*. 2005;15(10):1157-1164. doi: 10.1089/thy.2005.15.1157.
  21. Lal G, Ituarte P, Kebebew E, Siperstein A, Duh Q-Y, Clark OH. Should Total Thyroidectomy Become the Preferred Procedure for Surgical Management of Graves' Disease? *Thyroid*. 2005;15(6):569-574. doi: 10.1089/thy.2005.15.569.
  22. Lepner U, Seire I, Palmiste V, Kirsimägi Ü. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal thyroidectomy might still be the preferred option. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2008;44(1):22-26.
  23. Mandel SJ, Cooper DS. The Use of Antithyroid Drugs in Pregnancy and Lactation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001 2001/06/01;86(6):2354-2359. doi: 10.1210/jcem.86.6.7573.
  24. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, et al. Influences of Age, Gender, Smoking, and Family History on Autoimmune Thyroid Disease Phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4873-4880. doi: 10.1210/jc.2006-1402.
  25. Menconi F, Marinò M, Pinchera A, Rocchi R, Mazzi B, Nardi M, et al. Effects of Total Thyroid Ablation Versus Near-Total Thyroidectomy Alone on Mild to Moderate Graves' Orbitopathy Treated with Intravenous Glucocorticoids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(5):1653-1658. doi: 10.1210/jc.2006-1800.
  26. The European Group of Graves' Orbitopathy; Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo A, et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(2):207-211. doi: 10.1530/eje.1.02201.
  27. Prummel M, Bakker A, Wiersinga W, Baldeschi L, Mourits M, Kendall-Taylor P, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *European Journal of Endocrinology*. 2003;148(5):491-495. doi: 10.1530/eje.0.1480491.
  28. Sridama V, DeGroot LJ. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *The American Journal of Medicine*. 1989;87(1):70-73. doi: 10.1016/s0002-9343(89)80485-1.
  29. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-1125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.
  30. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye*. 2006;21(9):1135-1145. doi: 10.1038/sj.eye.6702603.
  31. Toft AD. Subclinical Hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(7):512-516. doi: 10.1056/NEJMc010145.
  32. Wallaschofski H, Orda C, Georgi P, Miehle K, Paschke R. Distinction Between Autoimmune and Non-Autoimmune Hyperthyroidism by Determination of TSH-Receptor Antibodies in Patients with the Initial Diagnosis of Toxic Multinodular Goiter. *Hormone and Metabolic Research*. 2001;33(8):504-507. doi: 10.1055/s-2001-16945.
  33. Weetman AP. Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(17):1236-1248. doi: 10.1056/nejm200010263431707.
  34. Werga-Kjellman P, Zedenius J, Tallstedt L, Träisk F, Lundell G, Wallin G. Surgical Treatment of Hyperthyroidism: A Ten-Year Experience. *Thyroid*. 2001;11(2):187-192. doi: 10.1089/105072501300042947.
  35. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and Prevention of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12(10):855-860. doi: 10.1089/105072502761016476.
  36. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(3):387-389. doi: 10.1530/eje.1.02230.