

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В.А. Калдымова, А.В. Кияев

*ГБОУ ВПО “Уральская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения РФ,
г. Екатеринбург*

Калдымова В.А. — аспирант кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМА МЗ РФ; Кияев А.В. — доктор мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМА МЗ РФ, начальник отдела эндокринологии ГБУЗ СО “ОДКБ №1”, главный детский эндокринолог МЗ Свердловской области.

Management of Graves' disease in children and adolescents

V.A. Kaldymova, A.V. Kiyaev

Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

Введение

Болезнь Грейвса (БГ) — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), клинически проявляющееся увеличением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией. Первичная заболеваемость БГ у детей невысока и в среднем составляет 1–2 на 100 тыс. детского населения в год. Несмотря на то что ключевая роль АТ-рТТГ в развитии зоба и тиреотоксикоза известна давно, только недавно стало понятным влияние генетических факторов на инициацию болезни [9, 11, 42]. Генетическая предрасположенность к развитию аутоиммунных тиреопатий составляет до 70% риска возникновения заболевания и состоит из ряда взаимодействий предрасполагающих и протективных аллелей нескольких генов, отвечающих за узнавание антигенов и/или иммуномодуляцию [15, 22, 28]. Одной из характерных особенностей БГ в детском возрасте является относительная резистентность к консервативному лечению, особенно у детей в препубертатном возрасте и в возрасте младше 5 лет [2, 37]. Высокая частота рецидивов после отмены тиреостатической терапии способствовала тому, что детские эндокринологи, в частности в Северной Америке, стали выступать за использование терапии радиоактивным йодом у лиц более молодого возраста, даже в качестве терапии первой линии [35]. Несмотря на простоту использования и доказанную краткосрочную безопасность радиоактивного йода,

об отдаленной безопасности этого метода лечения сведений пока недостаточно, особенно у молодых пациентов, являющихся более уязвимыми к воздействию радиации и имеющих потенциально более высокую продолжительность жизни. Кроме того, до настоящего момента не выявлены надежные факторы, позволяющие прогнозировать исходы тиреостатической терапии у детей, а их идентификация позволила бы оптимизировать индивидуальный подход к лечению каждого ребенка [12].

Методы определения антител к рецептору ТТГ

Для определения АТ-рТТГ у детей, так же как и у взрослых, используются радиорецепторные или биологические методы [31, 46]. Радиорецепторный анализ основан на конкурентном ингибировании связывания радиоактивного ТТГ с его рецептором. Такие антитела получили название ТВИ (TSH binding inhibitory immunoglobulins — иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ, или АТ-рТТГ (TRAbs)). Необходимо отметить, что определение ТВИ не отражает биологической активности антител. Его уровень свидетельствует об общем количестве АТ-рТТГ у пациента, как стимулирующих, так и блокирующих. Методы второго поколения на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) обладают большей чувствительностью и специфичностью. Эти методы у детей с нелеченым или впервые диагностированным тиреотоксикозом, так же как и у взрослых, позволяют выявить АТ-рТТГ у 95% пациентов

Для корреспонденции: Кияев Алексей Васильевич — thyroend@mail.ru

с болезнью Грейвса, тогда как методы первого поколения – только у 80% [4, 14, 41]. В методах второго поколения вытеснение меченого ТТГ из связи с рецептором калибруется по стандартной кривой, использующей референсные стандарты АТ-рТТГ, при этом за единицу измерения принимается количественное определение концентрации антител (Ед/л). Уровень АТ-рТТГ > 1,0 Ед/л считается повышенным и диагностически значимым. Методы с использованием свиного рецептора ТТГ или рекомбинантного человеческого рецептора ТТГ (М22) обладают эквивалентной чувствительностью и специфичностью в диагностике БГ, но, тем не менее, необходимо помнить, что результаты исследования при использовании различных методик не взаимозаменяемы в количественном отношении [28, 30]. В последние несколько лет методологическая замена бычьего рецептора к ТТГ на рекомбинантный человеческий рецептор к ТТГ (М22) и изменение типов АТ-рТТГ способствовали созданию метода третьего поколения, чувствительность и специфичность которого считается наиболее высокой. Так, АТ-рТТГ (“Thermo Scientific BRAHMS TRAK human”) обнаруживаются более чем у 99% взрослых пациентов с БГ, не получавших лечение. Большим плюсом этого метода являются его автоматизация и быстрота выполнения (30 мин), что, несомненно, приведет к его широкому использованию в клинической практике [19, 21].

Стимулирующие АТ-рТТГ, выявляемые с помощью биологического метода, обозначаются как TSI (thyroid-stimulating immunoglobulin) или TSAbs (thyroid-stimulating Abs). Поскольку как ТТГ, так и АТ-рТТГ реализуют свои эффекты посредством цАМФ-зависимого протеинкиназного пути передачи сигнала, в биологических методах в качестве конечной точки используется уровень цАМФ. В биологических методах первого поколения уровень цАМФ определялся в культуре крысиных тироцитов (линия FRTL-5) после воздействия сыворотки пациента [12]. В методах второго поколения процедура была значительно упрощена. Стимуляция цАМФ оценивается посредством люминесценции клеточной линии (СНО), экспрессирующей человеческий рТТГ, в которую введен ген цАМФ-зависимой люциферазы, при этом предварительного выделения IgG из сыворотки крови не требуется [17, 20, 29]. В более усовершенствованном методе дикий тип рТТГ заменен новой линией клеток с химерным (Mc4) человеческим рецептором ТТГ [26]. Ответ может быть получен в течение суток [27]. Биологические методы высокочувствительны и специфичны для обнаружения TSI в рамках научных исследований, но результаты в обычной клинической практике достаточно вариабельны. Так, при использовании биологических ме-

тодов первого поколения TSI были обнаружены у 91% детей и подростков с впервые диагностированной БГ, а в двух других исследованиях TSI были выявлены только у 51 и 56% заболевших детей соответственно [18, 33]. Эти данные говорят о том, что врач должен знать, какой биологический метод используется для определения TSI в клиниках или лабораториях, и помнить о широком диапазоне чувствительности методов. Корректно выполненные биологические методы являются на сегодняшний день наиболее точными и чувствительными для определения уровня стимулирующих АТ-рТТГ, однако в большинстве случаев они неприемлемы для рутинной клинической практики, так же как и наиболее современные, усовершенствованные, но дорогие методики. Исследование уровня АТ-рТТГ с применением биологического метода может быть использовано для диагностики БГ в том случае, когда TRAbs определяются в “сером” диапазоне или не выявляются. В подобной ситуации также будет целесообразно применение радиоизотопной скинтиграфии ЩЖ. В отличие от TRAbs, к которым относятся все типы АТ-рТТГ вне зависимости от варианта их активности, методы, определяющие TSI, неинформативны для выявления блокирующих АТ-рТТГ [12].

Методы лечения БГ

Методы лечения БГ у детей не отличаются от таковых у взрослых пациентов, однако в отношении оптимального выбора и показаний к лечению БГ в детском возрасте до сих пор нет единого мнения. Учитывая отсутствие специфической иммунотерапии, направленной на подавление выработки и активности АТ-рТТГ, существующее на сегодняшний день лечение направлено на химическую блокаду синтеза тиреоидных гормонов тиреостатиками либо 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 тиреотоксикоза, и соблюдения условий, необходимых для проведения того или иного метода лечения [5]. В большинстве случаев медикаментозная терапия воспринимается в качестве терапии первого выбора большинством детских эндокринологов. Тем не менее терапия радиоактивным йодом получает все большую популярность, особенно среди некомплаентных подростков, пациентов с развитием побочных эффектов на тиреостатической терапии и наличием противопоказаний к хирургическому лечению. С другой стороны, тиреоидэктомия является исторически самым первым и надежным способом устранения тиреотоксикоза, а при

наличии квалифицированного детского хирурга-тиреоидолога, владеющего техникой и понимающего идеологию операции, может оставаться терапией первого выбора у определенной группы пациентов.

Тиреостатическая терапия

В качестве медикаментозной терапии используются препараты тиомочевины (тиамазол, пропилтиоурацил (ПТУ), карбимазол). Механизм действия препаратов заключается в ингибировании органификации йода и конденсации йодтирозинов (сближение йодированных тирозольных остатков тиреоглобулина), в результате чего три- и тетраiodтиронин не образуются. У большинства пациентов терапия тиамазолом (или карбимазолом, превращающимся в тиамазол) более предпочтительна в сравнении с терапией ПТУ, поскольку для получения эквивалентной дозировки требуется меньшее количество препарата. Кроме того, тиамазол имеет более длительный период полувыведения, кумулирует в тиреоидитах, что не требует частого приема препарата в течение дня; кроме того, тиамазол обладает большей безопасностью [15]. ПТУ в детском возрасте может применяться у пациентов с аллергическими реакциями на тиамазол [16, 40]. В случае тиреотоксического криза, который казуистически редок у детей, предпочтение может отдаваться ПТУ, который, в отличие от тиамазола, препятствует конверсии T_4 в более активный T_3 [15], либо парентеральным формам тиамазола, не зарегистрированным в РФ. Начальная доза тиамазола у детей и подростков (в возрасте от 3 до 17 лет) составляет 0,3–0,7 мг/кг в день (максимальная суточная доза – 40 мг), разделенных на 2 приема. Начальная доза ПТУ составляет 5–7,5 мг/кг в день (максимальная суточная доза – 300 мг), препарат принимается каждые 8 часов. Во всех случаях на период достижения эутиреоза до достижения кумулятивного эффекта тиамазола (2–4 нед) назначаются β -адреноблокаторы в возрастных дозировках, которые купируют тяжелые сердечно-сосудистые проявления тиреотоксикоза, с последующим медленным снижением дозы (1 раз в 5–7 дней). Уровень ТТГ может сохраняться супрессивным еще длительное время (до 3–6 мес), и его определение ранее 3 мес от начала терапии нецелесообразно. После нормализации св. T_4 существуют два стратегических подхода в последующей терапии: 1) схема “блокируй”, или метод титрации, – последовательное снижение дозы тиреостатика для поддержания эутиреоза с дальнейшим контролем ТТГ и св. T_4 1 раз в месяц; 2) схема “блокируй-замещай” – после нормализации св. T_4 производят снижение дозы тиреостатика примерно на 30% в один прием с одновременным добавлением заместительной дозы L- T_4 и дальней-

шей коррекцией доз обоих препаратов в зависимости от значений ТТГ и св. T_4 с интервалом 1 раз в 1–3 мес [8]. Терапия проводится до достижения стойкого медикаментозного эутиреоза и, в идеале, нормализации АТ-рТТГ, которые необходимо определять исходно, через 6 мес терапии и далее с интервалом 1 раз в 3 мес. Если в течение 2 лет терапии не достигается биохимической и иммунологической ремиссии БГ, необходимо принять решение относительно целесообразности продолжения консервативной терапии и возможного пересмотра метода лечения.

Преимуществами монотерапии тиреостатиками являются возможность контроля активности заболевания и использование небольших доз тионамидов. Известно, что развитие побочных эффектов тиреостатической терапии является дозозависимым [15]. Как правило, тиамазол принимается 1–2 раза в день, тогда как ПТУ – обычно 3 раза в день. Вместе с тем схема “блокируй-замещай” позволяет более эффективно управлять тиреотоксикозом у детей с большими размерами зоба и высокой иммунологической активностью процесса (высокий уровень АТ-рТТГ). К побочным эффектам относятся аллергические реакции на тиреостатическую терапию (эритематозная сыпь, крапивница, артралгии, транзиторная гранулоцитопения), которые могут наблюдаться у 5–14% детей [10, 39]. В большинстве случаев кожные реакции слабо выражены и при продолжении терапии исчезают. В весьма редких случаях возможно развитие более тяжелых осложнений, таких как гепатит, волчаночный синдром, тромбоцитопения, агранулоцитоз ($< 0,5 \cdot 10^9$). Имеются данные о развитии синдрома Стивенса–Джонсона на терапии тиамазолом [37]. Риск развития гепатита, по-видимому, практически ограничивается терапией ПТУ, притом что терапия тиамазолом в редких случаях осложняется холестазом без значительного повреждения гепатоцеллюлярного аппарата [38]. Острая печеночная недостаточность на фоне приема ПТУ представляет собой идиосинкразию и развивается примерно у 1 из 2000 детей. В отличие от гепатита агранулоцитоз развивается как при терапии ПТУ, так и на фоне терапии тиамазолом. У взрослых частота развития агранулоцитоза составляет 0,3–0,6% [15], у детей это казуистика. В первые 3 мес терапии риск развития агранулоцитоза самый высокий, хотя он может развиваться в любой момент времени на протяжении всего периода лечения. При приеме тиамазола, в отличие от ПТУ, этот риск зависит от возраста пациента и дозы препарата. Установлено, что частое исследование лейкоцитарной формулы крови (1 раз в 10 дней) в первые 3 мес терапии позволяет диагностировать агранулоцитоз еще до развития лихорадки и инфекции. Однако большинство практиков ставят под со-

мнение необходимость такого частого контроля общего анализа крови как в связи с неоправданными затратами на обследование, так и в связи с невозможностью профилактики этого грозного осложнения. Важно предупредить пациента, что в случае развития необъяснимой лихорадки, боли в горле, появления язв на деснах или желтухи необходимо срочно прекратить прием тиреостатиков и обратиться к врачу.

У детей, так же как и у взрослых, высокий риск рецидива определяется исходно тяжелым тиреотоксикозом (св. $T_4 > 50$ пмоль/л, общий $T_3 > 383$ нг/дл) и высоким уровнем АТ-рТТГ (более 4 норм), однако чувствительность этих показателей достаточно низка [18, 24]. К другим характеристикам, определяющим высокий риск рецидива, относятся ранний возраст на момент развития БГ (моложе 12 лет, особенно у детей, не достигших 5-летнего возраста), прием тиреостатиков в течение менее 2 лет [24]. В некоторых исследованиях исходно большой объем щитовидной железы, низкий индекс массы тела также были связаны с высоким риском рецидива [18]. Недавно полученные данные позволяют предположить, что лучшим предиктором эффективности тиреостатической терапии, чем любой из вышеупомянутых групп, является быстрый ответ на терапию, т.е. достижение биохимического эутиреоза. В одном из проспективных исследований с участием 51 ребенка, получавших терапию ПТУ в стартовой дозе 5–7 мг/кг/сут в режиме “блокируй-замещай”, восстановление эутиреоза в течение первых 3 мес лечения оказалось лучшим предиктором наступления ремиссии после двухлетней терапии [18]. Недавно было проведено проспективное исследование, включавшее 23 ребенка с БГ, диагностированной на основании повышенного уровня АТ-рТТГ. Несмотря на то что у пациентов с исходно высоким уровнем АТ-рТТГ более вероятно сохранялась их персистенция через 13–24 мес терапии, все же лучшим предиктором иммунологического ответа на терапию явилось снижение уровня АТ-рТТГ к 6-му месяцу лечения. У взрослых были получены схожие результаты [12]. В другом проспективном исследовании, проведенном во Франции с участием 147 детей и подростков, был выделен новый фактор риска рецидива – принадлежность к европеоидной расе, хотя европеоиды были моложе и исходно имели более тяжелый тиреотоксикоз [24]. У большинства детей и подростков при соблюдении основных принципов лечения уровень тиреоидных гормонов удается нормализовать с помощью тиреостатических препаратов, однако продолжительность терапии остается предметом споров. Болезнь Грейвса у детей и подростков, особенно в препубертатном возрасте, характеризуется более лабильным течением, чем у взрослых, и высоким риском рецидива по-

сле прекращения тиреостатической терапии [12, 25]. Таким образом, рекомендации, разработанные для взрослой популяции, не могут быть применимы для детей. В одном из ретроспективных исследований было выявлено, что после 13–24 мес медикаментозной терапии уровень АТ-рТТГ нормализовался только у 20% детей [19], тогда как у большинства взрослых пациентов нормализация уровня АТ-рТТГ происходит к 6-му месяцу терапии [10, 24], что свидетельствует о более агрессивном волнообразном течении БГ в детском возрасте. Вероятно, это связано с большим количеством факторов, провоцирующих аутоиммунный процесс и встречающихся в детском возрасте (пубертат, психологическая адаптация, профилактические прививки и др.). Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о низкой частоте ремиссии БГ у детей даже после двухлетней терапии, которая достигается всего лишь в 25–30% случаев. Средняя продолжительность лечения для достижения стабильной ремиссии может составлять 3–4 года и не гарантирует ее пролонгирования в течение всей жизни [13]. При более продолжительной терапии отмечена более высокая частота ремиссии. Ограничением этих исследований является участие небольших групп пациентов, наблюдавшихся длительное время, в связи с чем необходимо проведение больших проспективных рандомизированных контролируемых исследований в детском возрасте. Целью тиреостатической терапии является “ожидание” иммунологической ремиссии на фоне стойкого поддержания эутиреоза. И если цель не будет достигнута в течение индивидуального для каждого пациента срока лечения, необходимо поставить перед родителями и ребенком вопрос о применении одного из радикальных методов терапии БГ.

Терапия радиоактивным йодом

Целью терапии радиоактивным йодом (РЙТ) является развитие гипотиреоза с последующей пожизненной заместительной терапией L-тироксином, поскольку этот вид терапии в настоящее время не представляет особой сложности как для врача, так и для пациента. При необходимости длительной терапии высокими дозами тиреостатиков следует решить вопрос в пользу радикального лечения. Как правило, радикальная терапия с помощью радиоактивного йода показана пациентам при неэффективности тиреостатической терапии, при развитии побочных эффектов, послеоперационном рецидиве тиреотоксикоза и некомплаентности пациентов. Вместе с тем в последние годы РЙТ применяется все чаще и чаще, даже при впервые выявленной БГ. Преимуществами этого вида терапии являются простота использования, отсутствие необходимости в тща-

тельном медицинском наблюдении, отсутствие отдаленных побочных эффектов. С осторожностью следует применять терапию радиоактивным йодом у пациентов с выраженной офтальмопатией, а также у детей с большим зобом в связи с низкой эффективностью однократной дозы и большей лучевой нагрузкой в случае повторных курсов [6, 15]. Терапию радиоiodом с осторожностью нужно применять у детей младше 10 лет в связи с отсутствием данных об отдаленной безопасности в этой возрастной группе. Единственным абсолютным противопоказанием к лечению радиоактивным йодом является беременность. В РФ существует еще одна проблема назначения РЙТ в детском возрасте – в инструкции по применению препарата значится пункт “противопоказано назначение детям и подросткам до 20 лет”. Однако при получении информированного согласия от пациентов и/или родителей проведение РЙТ возможно. Доза ^{131}I 200–300 мкКи, назначаемая на 1 гр. ткани щитовидной железы, позволяет полностью разрушить орган и тем самым снизить риск неоплазии в будущем [7, 23]. Размер щитовидной железы рассчитывается исходя из предположения, что размер нормальной ЩЖ равен 0,5–1,0 гр. на каждый год возраста, составляя максимум 15–20 гр. Для расчетов используется следующая формула: масса щитовидной железы в граммах, умноженная на ^{131}I 200–300 мкКи/процент захвата ^{131}I щитовидной железой через 24 часа. В РФ расчетные формулы основаны на точном измерении объема органа. В качестве альтернативы возможно назначение стандартной фиксированной дозы ^{131}I – 12–15 мКи. В последние годы назначение фиксированной активности приобретает все больше сторонников как среди врачей, так и среди пациентов, поскольку не требует предварительной отмены тиреостатиков для подсчета процента поглощенной дозы. Детям младше 10 лет назначается не более 10 мКи, поскольку использование абсолютной дозы ^{131}I потенциально может сопровождаться общим облучением. Лечение ^{131}I с предварительным назначением тиреостатиков проводится у пациентов с тяжелым тиреотоксикозом и/или при зобе большого размера для предотвращения тиреотоксического криза. Для повышения эффективности терапии тиреостатики следует отменить за 5–7 дней до процедуры и воздержаться от их возобновления в течение первой недели после радиоiodабляции [3]. К побочным эффектам после терапии относится повышение уровня тиреоидных гормонов на 4–10-й день вследствие высвобождения ранее синтезированных гормонов из разрушающейся щитовидной железы. На этот период возможно назначение β -адреноблокаторов. Кроме того, при некоторой болезненности в области шеи вследствие развития лучевого тиреоид-

дита возможен прием анальгетиков [8]. Другие острые осложнения терапии ^{131}I (тошнота, выраженный отек шеи) встречаются довольно редко, поскольку дозы, используемые для лечения тиреотоксикоза, в десятки раз меньше по сравнению с таковыми при лечении рака ЩЖ. Терапевтический эффект развивается в течение 1,5–3 мес после введения ^{131}I , поэтому необходим гормональный контроль 1 раз в месяц после РЙТ с целью раннего выявления гипотиреоза (по уровню св. Т₄). У детей, в отличие от взрослых, прогрессирование тяжести офтальмопатии после радиоiodтерапии практически не встречается [9], впрочем, как и сама офтальмопатия. Все же в случае активной офтальмопатии необходима предварительная подготовка глюкокортикоидами. В случае же наличия тяжелой офтальмопатии следует подумать об оперативном лечении. Основная психологическая проблема использования ^{131}I в педиатрической практике связана с данными о повышенной восприимчивости щитовидной железы молодых людей к пролиферативным эффектам малых доз ионизирующего излучения, что было продемонстрировано на последствиях аварии на Чернобыльской АЭС. В местах, подвергшихся воздействию осадков с радиоактивным йодом, наблюдался 62-кратный рост заболеваемости папиллярным раком [12]. Значительное увеличение заболеваемости раком щитовидной железы произошло в большинстве случаев у детей, которым на момент аварии было меньше 12 лет, в подавляющем большинстве – у детей младше 5 лет или облученных внутриутробно. Вместе с тем имеются данные, что при наблюдении за 1200 детьми с БГ, получившими терапию ^{131}I и наблюдавшимися в последующем в течение 5–20 лет, не было выявлено увеличения заболеваемости лейкемией, раком щитовидной железы или числа врожденных пороков развития [23]. Учитывая низкую заболеваемость раком ЩЖ у детей (1 на млн/год), а также длительный латентный период развития заболевания, прирост заболеваемости не может быть выявлен в таких небольших исследованиях. Необходимо проведение крупномасштабных мультицентровых исследований с участием большого количества пациентов для более надежного определения безопасности отдаленного влияния терапии различными дозами ^{131}I у детей.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение БГ, занимающее третье место по частоте выбора, в настоящее время применяется все реже и реже. Явным преимуществом этого метода лечения является быстрая ликвидация тиреотоксикоза. При наличии квалифицированного хирурга для минимизации риска рецидива рекомендуется проведение тиреоидэктомии или предельно

тотальной тиреоидэктомии. Показаниями к оперативному лечению являются неэффективность или непереносимость медикаментозной терапии, зоб большого размера, отказ от терапии радиоактивным йодом, выраженная эндокринная офтальмопатия, при которой терапия ^{131}I имеет ограничения [1, 9, 32]. В качестве предоперационной подготовки используются тиреостатики с целью достижения эутиреоидного состояния (нормализация св. T_3 и св. T_4) и предотвращения развития тиреотоксического криза. В редких случаях тяжелого тиреотоксикоза за 7–14 дней до операции назначается прием йодидов (раствор Люголя 5–10 капель 3 раза в день или калия йодид от 2 до 10 капель ежедневно в течение 3 дней) для уменьшения кровоснабжения щитовидной железы. Наиболее частым осложнением хирургического лечения, даже в специализированных клиниках, является транзиторная гипокальциемия (10%), развивающаяся вследствие послеоперационного отека подкожной клетчатки и околощитовидной железы. К более редким осложнениям относятся образование келоидного рубца (2,8%), паралич возвратного гортанного нерва (до 2%), гипопаратиреоз (до 2%) [36]. Сообщается, что при использовании современных методов анестезии частота осложнений в руках опытного хирурга значительно меньше [43, 44]. После оперативного лечения, равно как и после терапии ^{131}I , у большинства пациентов развивается гипотиреоз, требующий пожизненной заместительной терапии L- T_4 . При неполном удалении щитовидной железы возможен рецидив тиреотоксикоза, поэтому необходимо мотивировать хирургов на предельно максимальный объем операции, с последующим длительным динамическим наблюдением [34].

Дети с болезнью Грейвса могут быть отнесены к специальной группе пациентов, для лечения которых в дальнейшем, возможно, смогут использоваться альтернативные методы лечения, например, разрабатываемая в последние годы эмболизация артерий щитовидной железы [45], а также изобретение конкурентных агонистов к рецептору ТТГ.

Заключение

Болезнь Грейвса является основной причиной стойкого тиреотоксикоза у детей, так же как и у большинства взрослых пациентов до 50-летнего возраста, однако в отношении подходов к диагностике и лечению существуют определенные различия. Так же как и у взрослых, определение АТ-рТТГ является относительно дешевым, безопасным и надежным методом дифференциальной диагностики большинства причин тиреотоксикоза в детском возрасте. Учитывая редкость узловых токсических форм зоба у детей, для диагностики которых показано проведение радио-

изотопной скintiграфии ЩЖ, следует признать, что именно методы определения АТ-рТТГ второго и третьего поколений на сегодняшний день являются “золотым стандартом” дифференциальной диагностики синдрома тиреотоксикоза у детей. Вместе с тем в литературе отсутствуют сведения о контролируемых многоцентровых исследованиях у детей в отношении прогностической ценности этого показателя как фактора исхода тиреостатической терапии, что требует организации подобных проектов. Из установленных у детей предикторов наступления ремиссии БГ наиболее приемлемыми, на наш взгляд, являются быстрый ответ на медикаментозную терапию (достижение биохимического эутиреоза в течение 3–6 мес) и достоверное снижение АТ-рТТГ к 6-му месяцу терапии. В большинстве случаев БГ у детей и подростков, особенно препубертатного возраста, продолжительность медикаментозной терапии остается достаточно длительной и составляет, как правило, более 2 лет, что свидетельствует о более лабильном и агрессивном естественном течении БГ в этом возрасте. Вместе с тем, учитывая высокую частоту рецидивов тиреотоксикоза после курса тиреостатической терапии (до 75%), детские эндокринологи все чаще выбирают терапию ^{131}I в качестве метода первой линии лечения у детей. Однако данных относительно отдаленной безопасности РЙТ пока недостаточно, особенно в группе детей младше 10 лет, что является сдерживающим фактором широкого применения этого эффективного метода лечения БГ у детей. Таким образом, вопрос о выборе оптимального метода лечения болезни Грейвса у детей остается открытым, а принятие решения зависит в первую очередь от опыта клинициста и его взвешенного отношения к безопасности и эффективности того или иного метода лечения, а также от региональных возможностей реализации терапии и, в большей степени, от комплаентности пациента.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия. 2012; 145 с.
2. Брук Чарльз Г.Д., Браун Розалинд С. Руководство по детской эндокринологии. 2009; 325 с.
3. Aijjan R.A., Kemp E.H., Waterman E.A. et al. Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 2020–2027.
4. Aijjan R.A., Weetman A.P. Techniques to quantify TSH receptor antibodies. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2008; 4 (8): 461–468.
5. Allahabadi A., Daykin J., Holder R.L. et al. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 1038–1042.

6. Alexander E.K., Larsen P.R. High dose ¹³¹I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1073–1077.
7. Andrade V.A., Gross J.L., Maia L. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: One-year follow-up of a prospective, randomized study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3488–3493.
8. ATA Guidelines. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guide-lines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011; 21: 593–630.
9. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocrine Rev.* 2000; 21: 168–199.
10. Bergman P., Auldlist A.W., Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J. Paediatr. Child. Health.* 2001; 37 (2): 176–182.
11. Brown R.S. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr. Opin. Pediatr.* 2009; 21 (4): 523–528.
12. Brown R.S. Thyroid international Merck KgaA, Darmstadt, Germany. 2011; 4.
13. Cappelli C., Gandossi E., Castellano M. et al. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocrinol. J.* 2007; 54 (5): 713–720.
14. Chazenbalk G.D., McLachlan S.M., Pichurin P. et al. A prion-like shift between two conformational forms of a recombinant thyrotropin receptor receptor A-subunit module: Purification and stabilization using chemical chaperones of the form reactive with Graves' autoantibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1287–1293.
15. Cooper D.S. Antithyroid drugs. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (9): 905–917.
16. Cooper D.S., Rivkees S.A. Putting propylthiouracil in perspective. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1881–1882.
17. Feingold S.B., Smith J., Houtz J. et al. Prevalence and functional significance of thyrotropin receptor blocking antibodies in children and adolescents with chronic lymphocytic thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (12): 4742–4748.
18. Glaser N.S., Styne D.M. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics.* 2008; 121 (3): 481–488.
19. Hermesen D., Eckstein A., Schinner S. et al. Reproducibility of Elecsys anti-TSHR testresults in a lot-to-lot comparison. *Horm. Metab. Res.* 2010; 42 (4): 295–297.
20. Hovens G.C., Buiting A.M., Karperien M. et al. A bioluminescence assay for thyrotropin receptor antibodies predicts serum thyroid hormone levels in patients with de novo Graves' disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2006; 64 (4): 429–435.
21. <http://www.thyroidmanager.org/>, published by Endocrine Education, Inc, South Dartmouth, MA, USA.
22. Imrie H., Vaidya B., Perros P. et al. Evidence for a Graves' disease susceptibility locus at chromosome Xp11 in a United Kingdom population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 626–630.
23. Kadmon P.M., Noto R.B., Boney C.M. et al. Thyroid storm in a child following radioactive iodine (RAI) therapy: A consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1865–1867.
24. Kaguelidou F., Alberti C., Castanet M. et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (10): 3817–3826.
25. Kaguelidou F., Carel J.C., Leger J. Graves disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm. Res.* 2009; 71: 310–317.
26. Kamijo K., Murayama H., Uzu T. et al. A novel bioreporter assay for thyrotropin receptor antibodies using a chimeric thyrotropin receptor (mc4) is more useful in differentiation of Graves' disease from painless thyroiditis than conventional thyrotropin-stimulating antibody assay using porcine thyroid cells. *Thyroid.* 2010; 20 (8): 851–856.
27. Lytton S.D., Kahaly G.J. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. *Autoimmun. Rev.* 2010; 10 (2): 116–122.
28. Meller J., Jauho A., Hufner M. et al. Disseminated thyroid autonomy of Graves' disease: Reevaluation by a second generation TSH-receptor-antibody assay. *Thyroid.* 2000; 10: 1085–1091.
29. Metcalfe R., Jordan N., Watson P. et al. Demonstration of immunoglobulin G, A, and E autoantibodies to the human thyrotropin receptor using flow cytometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1754–1761.
30. Pedersen I.B., Handberg A., Knudsen N. et al. 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): 127–133.
31. Pichurin P., Pichurina O., Chazenbalk G.D. et al. Immune deviation away from Th1 in interferon- γ -knockout mice does not enhance TSH receptor antibody production after naked DNA vaccination. *Endocrinology.* 2002; 143: 1182–1189.
32. Prummel M.F. Recent developments in Graves' ophthalmopathy. Kluwer Academic Publishers, Boston, USA, 2000.
33. Rahhal S.N., Eugster E.A. Thyroid stimulating immunoglobulin is often negative in children with Graves' disease. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008; 21 (11): 1085–1088.
34. Rapoport B., McLachlan S.M. Graves' disease: pathogenesis and treatment, Kluwer Academic Publishers. Boston, USA, 2000.
35. Rivkees S.A., Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (3): 797–800.
36. Rivkees S.A., Sklar C., Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83 (11): 3767–3776.
37. Rivkees S.A., Stephenson K., Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2010: 176970.
38. Rivkees S.A., Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (7): 3260–3267.
39. Schwartz K.M., Fatourechi V., Ahmed D.D.F., Pond G.R. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): Long-term outcome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 438–446.
40. Sera N., Ashizawa K., Ando T. et al. Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplas-

- mic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2000; 10: 595–599.
41. *Smith J., Brown R.S.* Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication. *Thyroid*. 2007; 17 (11): 1103–1107.
 42. *Smith B.R., Sanders J., Furmaniak J.* TSH receptor antibodies. *Thyroid*. 2007; 17 (10): 923–938.
 43. *Sherman J., Thompson G.B., Lteif A. et al.* Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience. *Surgery*. 2006; 140 (6): 1056–1061.
 44. *Werga-Kjellman P., Zedenius J., Tallstedt L. et al.* Surgical treatment of hyperthyroidism: A ten-year experience. *Thyroid*. 2001; 11: 187–192.
 45. *Xiao H., Zhuang W., Wang S. et al.* Arterial embolization: A novel approach to thyroid ablative therapy for Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3583–3589.
 46. *Zophel K., Roggenbuck D., Wunderlich G., Schott M.* Continuously increasing sensitivity over three generations of TSH receptor autoantibody assays. *Horm. Metab. Res.* 2010; 42 (12): 900–902.

Подписка



на научно-практический журнал “КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ”

на 2013 год Выходит 4 раза в год

Подписные индексы и стоимость подписки в каталоге Роспечати на полгода (два номера) – 200 рублей (индекс 80261).

Кроме того, подписку на год, на любое полугодие или на 1 мес можно оформить непосредственно в Издательском доме Видар-М, а также на нашем сайте (<http://www.vidar.ru>).

Контакты по вопросам подписки и приобретения

Тел./факс: (495) 589-86-60, 768-04-34, 912-76-70; e-mail: info@vidar.ru <http://www.vidar.ru>
Почтовый адрес: 109028 Москва, а/я 16, Издательский дом Видар-М.
Для посетителей: Москва, ул. Станиславского, д.25
Часы работы: с 10 до 18, кроме выходных и праздничных дней.