

Редакционные материалы

Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба

*Трошина Е.А.¹, Свириденко Н.Ю.¹, Ванушко В.Э.¹,
Румянцев П.О.¹, Фадеев В.В.², Петунина Н.А.²*

¹ ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва

² ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва

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

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

Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for thyrotoxicosis diagnosis and treatment

*Troshina E.A.¹, Sviridenko N.Yu.¹, Vanushko V.E.¹,
Rumyantsev P.O.¹, Fadeyev V.V.², Petunina N.A.²*

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Clinical practice recommendations are dedicated to the management of patients with Graves' disease and multinodular toxic goiter.

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

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

- академик РАН, профессор Мельниченко Г.А. — директор института клинической эндокринологии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России;
- профессор Гринёва Е.Н. — доктор мед. наук, директор института эндокринологии Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, заведующая курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ — аутоиммунный тиреотоксикоз	св.Т ₄ — свободный тироксин
БГ — болезнь Грейвса	ТГ — тиреоглобулин
ДТЗ — диффузный токсический зоб	ТПО — тиреопероксидаза
КТ — компьютерная томография	ТТГ — тиреотропный гормон
МКБ — Международная классификация болезней	УЗИ — ультразвуковое исследование
МРТ — магнитно-резонансная томография	УТЗ — узловой токсический зоб
МТЗ — многоузловой токсический зоб	ЩЖ — щитовидная железа
ПТУ — пропилтиоурацил	ЭОП — эндокринная офтальмопатия
РЙТ — радиоiodтерапия	CAS — шкала клинической активности симптомов (Clinical Activity Score)
pТТГ — рецептор тиреотропного гормона	¹³¹ I — радиоактивный йод
РФП — радиофармпрепарат	^{99m} Tc — изотоп технеция
св.Т ₃ — свободный трийодтиронин	

1. Методология

Методы, использованные для сбора основных положений рекомендаций:

• поиск в электронных базах данных Кохрановской библиотеки, EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

• консенсус экспертов;
• оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Уровни доказательности

Уровень	Источник доказательств
1	<ul style="list-style-type: none"> • Проспективные рандомизированные контролируемые исследования • Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных • Крупные метаанализы • Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование • Репрезентативная выборка пациентов
2	<ul style="list-style-type: none"> • Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных • Несколько исследований с небольшим количеством пациентов • Хорошо организованное проспективное исследование когорты • Метаанализы ограничены, но проведены на хорошем уровне • Результаты непрезентативны в отношении целевой популяции
3	<ul style="list-style-type: none"> • Хорошо организованные исследования “случай–контроль” • Нерандомизированные контролируемые исследования • Исследования с недостаточным контролем • Рандомизированные клинические исследования с как минимум одной значительной или как минимум тремя незначительными методологическими ошибками • Ретроспективные или наблюдательные исследования • Серия клинических наблюдений
4	<ul style="list-style-type: none"> • Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию • 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 одна убедительная публикация 1-го 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 одна 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 одна убедительная публикация 3-го уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском, или нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии. 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, либо убедительные публикации 1, 2 или 3-го уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

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

Экономический анализ

- не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Валидизация 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 в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики. Комментарии, полученные от экспертов, 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.

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.

2. Определение, принципы диагностики

Тиреотоксикоз – это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов

в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани.

Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб (ДТЗ), болезнь Грейвса (БГ), болезнь Базедова) (код Международной классификации болезней (МКБ) – E 05.0) представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), клинически проявляющееся поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстращитовидной патологией (эндокринная офтальмопатия (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 – E 05.1, E 05.2) возникает вследствие развития функциональной автономии узловых образований. Автономии можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие главного физиологического стимулятора – тиреотропного гормона (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. Это 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 функциональной автономии, в основном у лиц старшей возрастной группы (после 45 лет) (**уровень В**).

Диагностика

Диагноз тиреотоксикоза основывается на характерной клинической картине, лабораторных показателях (высокий уровень свободного тироксина (св.Т₄) и свободного трийодтиронина (св.Т₃) и низкое содержание ТТГ в крови). Специфическим маркером БГ 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 веса. Нередко больные отмечают увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции. Очень часто больные предъявляют жалобы на мышечную слабость. При длительном нелеченом тиреотоксикозе может развиваться снижение костной массы – остеопения. Снижение костной плотности, особенно у пожилых, 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 сердечно-сосудистые осложнения тиреотоксикоза. Фибрилляция предсердий – грозное осложнение тиреотоксикоза. В начале фибрилляция предсердий 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, сердцебиение, 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 БГ 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.

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, как правило, направляется на консультацию к эндокринологу.

1. Исследование функциональной активности ЩЖ проводится на основании определения содержания тиреоидных гормонов в крови: св.Т₄ и св.Т₃, базального уровня ТТГ. Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе должна быть низкой (<0,1 мЕ/л), содержание в сыворотке св.Т₄ и св.Т₃ повышено (**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 св.Т₄ может указывать на ТТГ-продуцирующую аденому гипофиза либо на крайне редко встречающийся синдром резистентности к тиреоидным гормонам.

2. Исследование иммунологических маркеров. Антитела к рТТГ выявляются у 99–100% больных с БГ (**уровень В**). В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться, исчезать (**уровень А**) или менять свою функциональную активность, приобретая блокирующие свойства (**уровень Д**). “Классические” антитела – антитела к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) выявляются у 40–60% пациентов с БГ и примерно у 80–90% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) (**уровень В**). При воспалительных и деструктивных процессах в ЩЖ не аутоиммунной природы антитела могут присутствовать, но их уровень чаще невысок (**уровень С**). Рутинное определение уровня антител к ТПО и ТГ для диагностики БГ не рекомендуется (**уровень В**).

Классификация зоба (ВОЗ, 2001)

Степень	Характеристика
0	Зоба нет (объем долей не превышает объема дистальной фаланги большого пальца обследуемого)
I	Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи (отсутствует видимое увеличение ЩЖ). Сюда же относятся узловые образования, которые не приводят к увеличению самой ЩЖ
II	Зоб четко виден при нормальном положении шеи

3. Методы визуализации: ультразвуковое исследование (УЗИ), цветное доплеровское картирование, сцинтиграфия ЩЖ, рентгенологическое исследование, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

С помощью УЗИ определяются объем и эхоструктура ЩЖ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин – 25 мл. Эхогенность железы средняя, структура равномерная. Эхогенность железы при БГ равномерно снижена, эхоструктура обычно однородная, кровоснабжение усилено (**уровень В**). На фоне БГ в ЩЖ могут выявляться одно или несколько узловых образований. УЗИ проводится всем пациентам с тиреотоксикозом.

Сцинтиграфия ЩЖ чаще всего используется для дифференциальной диагностики различных форм токсического зоба. Наиболее часто используется изотоп технеция ^{99m}Tc или радиоактивный йод ^{123}I , реже ^{131}I (**уровень В**). ^{99m}Tc имеет короткий период полураспада (6 ч), что значительно уменьшает дозу облучения. При БГ отмечается диффузное усиление захвата изотопа всей ЩЖ. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел (узлы), 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 по всей ЩЖ. По накоплению и распределению изотопа можно судить о функциональной активности ЩЖ, характере ее поражения (диффузном или узловом), объеме ткани после резекции или струмэктомии, наличии эктопированной ткани. Сцинтиграфия ЩЖ показана при узловом или многоузловом зобе, если уровень ТТГ ниже нормы, или с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загрудинного зоба (**уровень В**). В йододефицитных регионах сцинтиграфия ЩЖ при узловом и многоузловом зобе показана, даже если уровень ТТГ находится в области нижней границы нормы (**уровень С**).

Важным показанием к сцинтиграфии 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 помогает 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.

3. Дифференциальная диагностика

1. Тиреотоксикоз, обусловленный деструкцией тиреоидной ткани:

- безболевого (“молчащий”) тиреоидит;
- подострый тиреоидит;
- послеродовой тиреоидит;
- цитокин-индуцированный тиреоидит;
- лучевой тиреоидит;
- амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа.

2. Тиреотоксикоз, вызванный избыточной продукцией ТТГ вследствие ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза или гипофизарной резистентности к тиреоидным гормонам.

3. Артифициальный тиреотоксикоз (прием пациентом препаратов тиреоидных гормонов, включая сухие экстракты ЩЖ).

4. Лечение тиреотоксикоза

Цель лечения: устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация уровня тиреоидных гормонов и ТТГ.

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 (при БГ и многоузловом токсическом зобе):

- консервативное (прием антитиреоидных препаратов);
- оперативное (тиреоидэктомия);
- лечение радиоактивным йодом.

Консервативное лечение БГ

Консервативное лечение назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или радиоiodотерапией (РЙТ), а также, в отдельных группах пациентов, в качестве базового длительного (12–24 мес) курса лечения, который в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии (**уровень В**). Длительную консервативную терапию в большинстве случаев нецелесообразно проводить в следующих

группах пациентов (имеет значение сочетание нескольких признаков) (**уровень В**):

- значительное увеличение объема ЩЖ (более 40 мл);
- выраженный тиреотоксикоз (уровень св.Т₄ более 70–80 пмоль/л, св.Т₃ – более 30–40 пмоль/л);
- длительный анамнез тиреотоксикоза (более двух лет), включая сохранение или рецидив тиреотоксикоза после 1–2-летнего курса тиреостатической терапии;
- более чем десятикратное увеличение уровня антител к рТТГ;
- тяжелые осложнения тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий);
- агранулоцитоз в анамнезе;
- невозможность частого (раз в 1–2 мес) контроля функции ЩЖ и наблюдения эндокринолога, в том числе вследствие низкой приверженности пациента лечению.

При прочих равных вероятность иммунологической ремиссии на фоне тиреостатической терапии снижают: курение, мужской пол, молодой (включая детский и подростковый) возраст. 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 БГ, за исключением лечения БГ в первом триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтительнее следует отдать пропилтиоурацилу (ПТУ, пропицилу) (**уровень С**).

Вначале назначают тиамазол в относительно больших дозах – 30–40 мг (на два приема) или ПТУ 300–400 мг (на 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 уровней св.Т₄ и св.Т₃. 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 бета-адреноблокаторов (анаприлин 120 мг/сут на 3–4 приема или длительнодействующие препараты, например, конкор 5 мг/сут, атенолол 100 мг/сут однократно) (**уровень В**). При сопутствующей надпочечниковой недостаточности к терапии добавляются глюкокортикоиды. После нормализации уровней св.Т₄ и св.Т₃ пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и примерно через 2–3 нед переходят на прием поддерживающей дозы (10 мг в день). После нор-

мализации уровня тиреоидных гормонов возможен переход на одну из двух схем тиреостатической терапии:

1. Схема “блокируй” – подразумевает монотерапию тиреостатиком в относительно небольшой дозе (5–10 мг тиамазола) под ежемесячным контролем уровня тиреоидных гормонов. Плюсом этой схемы является назначение относительно небольшой дозы тиреостатика, относительным минусом – менее надежная блокада ЩЖ, в связи с чем приходится часто менять дозу (титрационный режим).

2. Схема “блокируй и замещай” – тиреостатик назначается в большей дозе (10–15 мг/сут) и параллельно, начиная от момента нормализации уровня св.Т₄ или несколько позже, пациенту назначается левотироксин в дозе 25–75 мкг в день.

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 на фоне тиреостатической терапии 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 (пожелтения кожных покровов), 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 наличием агранулоцитоза или повреждением печени.

Функция печени должна быть определена у пациентов, принимающих ПТУ, испытывающих зудящую сыпь, желтуху, обесцвеченный стул или потемнение мочи, артралгию, боль в животе, потерю аппетита и тошноту.

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 радиоактивным йодом или перевести его на другое антитиреоидное средство, если терапия радиоактивным йодом пока не показана. Проведение хирургического

лечения осложняется тем, что пациент на него может быть отправлен только в состоянии эутиреоза.

Если тиамазол выбран в качестве начальной терапии БГ, то лекарственная терапия должна продолжаться около 12–18 мес, после чего она отменяется, если у пациента определяется нормальный уровень ТТГ. Перед отменой тиреостатической терапии желательно определить уровень антител к рТТГ, так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем антител к рТТГ (**уровень С**). Частота сохранения тиреотоксикоза после отмены тиреостатических препаратов и/или его отдаленных рецидивов составляет 70% и более. Если у пациента с БГ после отмены тиамазола вновь развивается тиреотоксикоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении РЙТ или тиреоидэктомии.

Терапия радиоактивным йодом при БГ

РЙТ при БГ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12–18 мес), исходной бесперспективности такой терапии согласно обсуждавшимся выше критериям, а также при невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствии условий для консервативного лечения и наблюдения за больным.

РЙТ осуществляется путем проведения целого комплекса технологических процессов, взаимно связанных между собой. РЙТ включает следующие технологии: предварительное обследование, радионуклидную диагностику с внутривенным введением радиофармпрепарата (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). Радиойодтерапия 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 БГ, равно как и с другими формами токсического зоба, в качестве лечения получают 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}I являются беременность и грудное вскармливание (**уровень А**). Гипотиреоз при назначении адекватных активностей обычно развивается в течение 6–12 мес после введения ^{131}I .

Лечение тиамазолом перед проведением РЙТ при БГ оправдано у пациентов, находящихся в группе риска по развитию осложнений из-за обострения тиреотоксикоза (то есть у тех, у кого симптоматика выражена, или тех, у кого уровень св.Т₄ превышает нормальный в 2–3 раза, у пациентов с сердечно-сосудистыми нарушениями, ЭОП) (**уровень В**). Пациенты в этой группе риска должны получать лечение β-адреноблокаторами перед терапией радиоактивным йодом (**уровень А**). В ряде ситуаций (агранулоцитоз, лейкопения, аллергические реакции) терапия ^{131}I может быть назначена и без какой-либо подготовки. Медикаментозное лечение любого сопутствующего заболевания должно быть оптимизировано перед введением ^{131}I (**уровень В**).

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 абляцию ЩЖ, или индивидуальный расчет терапевтической активности, основанный на оценке захвата ^{131}I , эффективного периода его полувыведения, объема ткани-мишени. Клиническое значение индивидуального планирования РЙТ продолжает оставаться предметом дискуссий. К сожалению, при проведении РЙТ по поводу токсических форм зоба точный расчет терапевтической активности не гарантирует достижения стойкого эутиреоза и не предотвращает развития гипотиреоза или тиреотоксикоза после облучения.

При БГ надлежащая активность ^{131}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}I необходимо провести тест на беременность (**уровень А**).

Врач, назначающий РЙТ, 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}I должно включать в себя определение уровня св.Т₄ и св.Т₃. Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4–6 нед.

Если тиреотоксикоз при БГ сохраняется через 6 мес после терапии ^{131}I , рекомендуется повторное лечение ^{131}I (**уровень В**). Если гипотиреоз развивается в ранние сроки после терапии ^{131}I , то есть уже примерно через 4–6 нед, он может носить транзиторный

характер и после него может вновь возобновиться тиреотоксикоз.

Оперативное лечение болезни Грейвса

Оперативное лечение является радикальным методом и показано при нецелесообразности консервативной терапии (критерии см. выше) и при рецидиве тиреотоксикоза после курса тиреостатической терапии. Как радикальный метод хирургическое лечение конкурирует с РЙТ.

Тотальная тиреоидэктомия является методом выбора хирургического лечения БГ (**уровень В**). Если операция выбрана в качестве метода лечения, пациент должен быть направлен к специализированному хирургу, владеющему техникой тиреоидэктомии. Если у пациента с БГ 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 св.Т₃, св.Т₄) на фоне терапии тиреостатиками (**уровень А**).

При исключительных обстоятельствах, когда достижение эутиреоидного состояния невозможно (аллергия на анти тиреоидные препараты, агранулоцитоз) и существует необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии (проведение РЙТ невозможно), необходимо назначение плазмафереза или плазмуринга (назначение пациенту йодида калия непосредственно в предоперационном периоде в сочетании с β-блокаторами) (**уровень С**).

После тиреоидэктомии по поводу БГ рекомендуется определение уровня ионизированного кальция и при необходимости назначение дополнительно препаратов кальция и витамина D. Прием анти тиреоидных препаратов необходимо прекратить. Препараты левотироксина назначаются сразу в полной заместительной дозе из расчета ориентировочно 1,7 мкг/кг веса 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 радиоактивным йодом или тиреоидэктомия после подготовки тиреостатиками. 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 пожи-

лых и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или тяжелым тиреотоксикозом, должны получать терапию β-блокаторами и тиреостатиками перед терапией ¹³¹I и до того момента, пока не будет достигнут эутиреоз.

Предварительное лечение тиамазолом перед проведением терапии ¹³¹I 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 активности (350–450 Гр), поскольку ¹³¹I поглощается только автономными участками и частота развития гипотиреоза значительно ниже, чем при РЙТ ДТЗ. Целью лечения автономии может быть деструкция автономно функционирующей ткани с восстановлением эутиреоза, хотя достижение гипотиреоза и в этой ситуации более надежно страхует от рецидива тиреотоксикоза.

При лечении УТЗ/МТЗ радиоактивным йодом должна быть назначена однократно активность ¹³¹I, которая обеспечит ликвидацию тиреотоксикоза.

Наблюдение пациентов после РЙТ по поводу УТЗ/МТЗ в течение 1–2 мес подразумевает определение св.Т₄ и ТТГ. Его необходимо повторять с интервалом в 2 мес до тех пор, пока не будут получены стабильные результаты, в дальнейшем – как минимум один раз в год по клиническим показаниям.

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

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 тиреоидэктомия. Резекция пораженной доли ЩЖ может рассматриваться при УТЗ. После тиреоидэктомии по поводу МТЗ рекомендуется определение уровня ионизированного кальция сыворотки и, основываясь на полученных результатах, дополнительное назначение препаратов кальция и витамина D.

После операции по поводу МТЗ заместительная терапия препаратами левотироксина (эутирокс, L-тироксин) должна быть начата в дозе, соответствующей весу пациента (1,7 мкг/кг). ТТГ должен определяться каждые 1–2 мес до тех пор, пока он не стабилизируется, а затем ежегодно.

После операции по поводу УТЗ уровни ТТГ и св.Т₄ должны быть определены через 4–6 нед после операции и при устойчивом повышении уровня ТТГ должна быть начата терапия препаратами левотироксина.

После неадекватных по объему операций по поводу УТЗ/МТЗ и сохранении тиреотоксикоза методом выбора лечения тиреотоксикоза является терапия радиоактивным йодом.

Лечение субклинического тиреотоксикоза

Зависит от того заболевания, которое его вызвало, и от его особенностей. Лечение субклинического тиреотоксикоза рекомендуется при стойком снижении уровня ТТГ — менее 0,1 мЕд/л у большинства 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 снижен ниже границы референсного диапазона, но $\geq 0,1$ мЕ/л, 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 у беременных женщин (особенно в первой половине беременности) подавленного уровня ТТГ (менее 0,1 мЕд/л) у всех пациенток необходимо определить уровень св.Т₄ и св.Т₃. Дифференциальная диагностика БГ и гестационного гипертиреоза основывается на выявлении антител к рТТГ, ЭОП и другой аутоиммунной патологии; выявление антител к ТПО этого сделать не позволяет (**уровень В**). Проведение сцинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано.

Методом выбора лечения БГ во время беременности являются анти тиреоидные препараты. Целью приема анти тиреоидных 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 св.Т₄ (или на верхней границе нормы); добиваться нормализации уровня ТТГ необходимости нет. И ПТУ, и тиамазол (тирозол) проникают через плацентарный барьер, попадают в кровь плода и могут вызвать у него развитие гипотиреоза и зоба. Поэтому анти тиреоидные препараты назначают в минимально возможных дозах (желательно не более 15 мг для тирозола и 200 мг для ПТУ). Уровень св.Т₄ необходимо контролировать ежемесячно или по ситуации. К концу второго и в третьем триместре вследствие усиления имму-

носупрессии у большинства женщин наступает иммунологическая ремиссия БГ и тиреостатик отменяется.

Препаратом выбора в первом триместре является ПТУ, во втором и третьем — тиамазол (**уровень С**). Это связано с тем, что прием тиамазола в единичных случаях может быть ассоциирован с врожденными аномалиями, развивающимися в период органогенеза в первом триместре. При недоступности и непереносимости ПТУ может быть назначен тиамазол.

Схема “блокируй и замещай” предусматривает использование более высоких доз тионамидов с возможным развитием медикаментозного гипотиреоза и зоба у плода. Поэтому использование схемы “блокируй и замещай” противопоказано во время беременности (**уровень А**).

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

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

При транзитном гестационном гипертиреозе терапия тиреостатиками назначаться не должна.

Антитела к рТТГ свободно проникают через трансплацентарный барьер и могут вызвать транзитный тиреотоксикоз у плода и новорожденного. Пациенткам, у которых БГ была диагностирована во время беременности, уровень антител к рТТГ необходимо определить при постановке диагноза, а при его повышении — еще и на 22–26-й неделе беременности. При высоком уровне антител к рТТГ в третьем триместре и тяжелом течении БГ вероятность развития неонатального тиреотоксикоза особенно велика. У женщин с повышенным уровнем антител к рТТГ, а также у женщин, получающих тиреостатическую терапию по поводу БГ, необходимо проведение УЗИ плода с целью выявления признаков зоба и косвенных признаков тиреотоксикоза: отечность, сердечная недостаточность (**уровень В**). У новорож-

денных от женщин с БГ 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 БГ и послеродовым тиреоидитом. Женщинам с выраженными симптомами тиреотоксической фазы послеродового тиреоидита могут быть рекомендованы β -адреноблокаторы.

Подходы к лечению БГ у пациентов с эндокринной орбитопатией

Тиреостатическую терапию у пациентов с БГ и ЭОП, вероятно, предпочтительнее проводить по схеме “блокируй и замещай”, поскольку она позволяет более надежно контролировать эутиреоз (**уровень С**). Поддержание стойкого эутиреоидного состояния при проведении консервативного лечения является профилактикой прогрессирования ЭОП. Оперативное лечение БГ (если оно показано) с синхронными проявлениями ЭОП рекомендуется выполнять в объеме тиреоидэктомии с целью профилактики реактивации и прогрессирования ЭОП в послеоперационном периоде (**уровень В**).

Всем пациентам с БГ 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 одного раза в год после установления заместительной дозы левотироксина.

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

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

Пациентам с тяжелой степенью ЭОП и угрозой потери зрения проведение РЙТ противопоказано до купирования этих явлений.

Пациентам с БГ и ЭОП необходимо в обязательном порядке рекомендовать отказаться от курения. Отказ от курения — обязательная рекомендация курящим пациентам с ДТЗ и ЭОП при подготовке к РЙТ (**уровень В**).

Лечение медикаментозно-индуцированного тиреотоксикоза

Для лечения манифестного йод-индуцированного тиреотоксикоза используются β -адреноблокаторы в виде монотерапии или в комбинации с тиамазолом. У пациентов, у которых тиреотоксикоз развился на фоне терапии интерфероном- α или интерлейкином-2, необходимо проведение дифференциальной диагностики между БГ 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 (йод-индуцированный) 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, 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

Тиреостатическая терапия при любом варианте деструктивного тиреотоксикоза не показана, поскольку неэффективна. Пациенты с легкими симптомами тиреотоксической фазы подострого, а также послеродового, безболевого и цитокин-индуцированного тиреоидита могут получать β -блокаторы. При подостром тиреоидите в большинстве случаев эффективны нестероидные противовоспалительные препараты; при выраженном болевом синдроме назначаются глюкокортикоиды.

Лечение тиреотоксикоза редкой этиологии

Диагноз ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза (тиреотропиномы) основывается на несоответствии нормального или повышенного уровня ТТГ высокому уровню св.Т₄ и св.Т₃, 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. Пациентам со *struma ovarii* показано оперативное лечение. Лечение тиреотоксикоза, вызванного хориокарциномой, включает терапию тиамазолом и лечение первичной опухоли.

Список литературы

1. 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.]
2. 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: “GEOTAR–Media”; 2009.]
3. 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.]
4. 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.]
5. Menconi F, Marcelli C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. Autoimmun Revews. 2014;13(4W5):398W402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013.
6. 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.]
7. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Голицын 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.]
8. 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.]
9. 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. [Fadeyev 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. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным ¹³¹I. // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51. – №1. – С. 3-9. [Fadeyev VV, Drozdovskiy BY, Guseva TN, Garbuzov PI, Buziashevili II, Mel'nichenko GA. Long-term results of treatment of toxic goiter with radioactive ¹³¹I. 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 ¹³¹I, for the treatment of Graves' disease resistant to antithyroid drugs. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* 2005;8(3):158-161.
 18. *Fadeyev 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;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. *Laurberg P.* Multinodular goitre. *Thyroid International.* 2000;3:1-12.
 23. *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.
 24. *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
 25. *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
 26. *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
 27. *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
 28. *Pinchera A, Wiersinga WM.* Recommendations for the assessment of therapeutic outcome of Graves' disease in clinical trials. In: Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MPh, Heufelder AE, eds. *Recent developments in Graves' ophthalmopathy.* London: Kluwer Academic Publishers, 2000.
 29. *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
 30. *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
 31. *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
 32. *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
 33. *Toft AD.* Subclinical Hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine* 2001;345(7):512-516. doi: 10.1056/NEJMcp010145
 34. *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
 35. *Weetman AP.* Graves' Disease. *New England Journal of Medicine* 2000;343(17):1236-1248. doi: 10.1056/nejm200010263431707
 36. *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
 37. *Wiersinga WM, Bartalena L.* Epidemiology and Prevention of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12(10):855-860. doi: 10.1089/105072502761016476
 38. *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

Трошина Екатерина Анатольевна — доктор мед. наук, профессор, заведующая терапевтическим отделением с группой ожирения ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация. **Свириденко Наталья Юрьевна** — доктор мед. наук, профессор, заместитель директора Института клинической эндокринологии по лечебной работе, главный научный сотрудник отделения терапии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация. **Ванушко Владимир Эдуардович** — доктор мед. наук, главный научный сотрудник отделения хирургии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация. **Румянцев Павел Олегович** — доктор мед. наук, заместитель директора по модернизации и инновационному развитию ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация. **Фадеев Валентин Викторович** — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Российская Федерация. **Петунина Нина Александровна** — доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии института последипломного образования ФГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Трошина Екатерина Анатольевна — troshina@inbox.ru