

**РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ**  
**ФГБУ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР» МИНЗДРАВА РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ  
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
ТИРЕОТОКСИКОЗА С ДИФФУЗНЫМ ЗОБОМ  
(диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-  
Базедова), УЗЛОВЫМ/МНОГОУЗЛОВЫМ ЗОБОМ**

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

**Рецензенты: Мельниченко Г.А.  
Гринева Е.Н.**

**Москва 2014**

*Утверждены на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные  
технологии в эндокринологии» (25-28 мая 2014г.)*

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ	Аутоиммунный тиреоидит
КТ	Компьютерная томография
ДТЗ	Диффузный токсический зоб
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
РЙТ	Радиойодтерапия
рТТГ	Рецептор тиреотропного гормона
РФП	Радиофармпрепарат
свТ3	Свободный трийодтиронин
свТ4	Свободный тироксин
ТГ	Тиреоглобулин
ТПО	Тиреопероксидаза
ТТГ	Тиреотропный гормон гипофиза
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЩЖ	Щитовидная железа
ЭОП	Эндокринная офтальмопатия
CAS	Шкала клинической активности эндокринной офтальмопатии [Clinical Activity Score]
EUGOGO	Европейская группа по изучению эндокринной офтальмопатии
<sup>131</sup> I	Радиоактивный йод
99mTc	Изотоп технеция

## 1. Методология.

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

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

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных 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 (прилагаются).

**Таблица 1. Уровни доказательности**

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

**Таблица 2. Уровни рекомендаций**

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

### **Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств

### **Описание методов, использованных для анализа доказательств:**

Были использованы: материалы Клинических рекомендаций по диагностике и лечению тиреотоксикоза Американской Тиреоидной Ассоциации и Американской Ассоциации Клинических Эндокринологов - 2011 г.; Клинические рекомендации Эндокринологического общества США по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности – 2012, Консенсус Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) – 2006, систематические обзоры, мета-анализы и оригинальные статьи.

### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

консенсус экспертов

### **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):**

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

### **Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

### **Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

### **Описание метода валидации рекомендаций:**

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

Получены комментарии со стороны врачей-эндокринологов и врачей терапевтов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в

результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

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

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

### **Рабочая группа:**

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

### **Основные рекомендации:**

Сила рекомендаций (A-D) приводятся при изложении текста рекомендаций.

## **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, болезнь Грейвса-Базедова)" (код МКБ – E 05.0) представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (ЭОП, претибиальная микседема, акропатия). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является обязательным для постановки диагноза (**уровень А**). В большинстве случаев, наибольшее клиническое значение при тиреотоксикозе с диффузным зобом имеет поражение ЩЖ.

Тиреотоксикоз у пациентов с узловым/многоузловым зобом (код МКБ – E 05.1, E 05.2) возникает вследствие развития функциональной автономии узла ЩЖ. Автономию можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие главного физиологического стимулятора – ТТГ гипофиза. При функциональной автономии клетки ЩЖ выходят из-под контроля гипофиза и синтезируют гормоны в избыточном количестве. Если продукция тиреоидных гормонов автономными образованиями превышает физиологическую потребность, у больного разовьется тиреотоксикоз. Такое событие может произойти в результате естественного течения узлового зоба или после

поступления в организм дополнительных количеств йода с йодными добавками или в составе йодсодержащих фармакологических средств. Процесс развития функциональной автономии длится годами и приводит к клиническим проявлениям 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 свТ4 и свТ3 и низкое содержание ТТГ в крови). Специфическим маркером ДТЗ являются антитела к рТТГ (**уровень А**).

Клиническая диагностика тиреотоксикоза подразумевает выявление симптомов нарушения функции ЩЖ, пальпаторную оценку размеров и структуры ЩЖ, выявление заболеваний, сопутствующих тиреоидной патологии (ЭОП, акропатия, претибальная 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 нелеченном 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 сердечные эффекты тиреотоксикоза. Фибрилляции предсердий – грозное осложнение тиреотоксикоза. В начале появления фибрилляция предсердий обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбоэмболических осложнений. При длительно существующем тиреотоксикозе может развиваться дилатационная кардиомиопатия, которая вызывает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности.

Развитие функциональной автономии, преимущественно, у лиц пожилого возраста определяет клинические особенности данного заболевания. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиения, нарушения сердечного ритма,

симптомы недостаточности кровообращения. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, патология пищеварительного тракта, неврологические расстройства маскируют основную причину заболевания.

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

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

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

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

**II** Зоб пальпируется и виден на глаз.

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

**1. Исследование функциональной активности ЩЖ** проводится на основании определения содержания тиреоидных гормонов в крови: свТ<sub>4</sub> и свТ<sub>3</sub>, базального уровня ТТГ.

Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе должна быть низкой (< 0.1 мЕ/л), содержание в сыворотке свТ<sub>4</sub> и свТ<sub>3</sub> 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 свТ<sub>4</sub> может указывать на ТТГ-продуцирующую аденому гипофиза, либо избирательную резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам.

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

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

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

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

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

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

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 границе нормы (**уровень С**).

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

Пункционная биопсия и цитологическое исследование проводятся при наличии узлов в ЩЖ. Пункционная биопсия показана при всех пальпируемых узловых образованиях; риск наличия рака одинаков при солитарном узловом образовании и многоузловом зобе (**уровень В**).

### **3. Дифференциальная диагностика**

Дифференциальная диагностика проводится с:

тиреотоксикозом, обусловленным деструкцией тиреоидной ткани:

- тиреотоксической фазой АИТ,

-подострым тиреоидитом,

-послеродовым тиреоидитом,

-лучевым тиреоидитом,

-амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом;

тиреотоксикозом, вызванным избыточной продукцией ТТГ, вследствие ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза или гипофизарной резистентности к тиреоидным гормонам.

### **4. Лечение тиреотоксикоза.**

**Цель лечения:** устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация тиреоидных гормонов и ТТГ, иммунологическая ремиссия заболевания при аутоиммунном тиреотоксикозе.

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

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

#### **Методы лечения тиреотоксикоза:**

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

#### **Консервативное лечение диффузного токсического зоба**

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

Тиамазол (тирозол, мерказолил) является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения ДТЗ, за исключением лечения ДТЗ в первом триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу (ПТУ, пропицилу) (**уровень С**).

Тиамазол в начале назначаются в относительно больших дозах: 30 — 40 мг (на 2 приема) или ПТУ — 300 – 400 мг (на 3 — 4 приема). На фоне такой терапии спустя 4 — 6 недель у 90% пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня свободного Т4. 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 тяжелом, длительном тиреотоксикозе и при наличии симптомов надпочечниковой недостаточности показано назначение глюкокортикоидов: преднизолона –10-15 мг в сутки перорально или гидрокортизона 50-75 мг в сутки внутримышечно.

После нормализации уровня свТ4 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и, примерно через 2-3 недели, переходят на прием поддерживающей дозы (10 мг в день). Параллельно, начиная от момента нормализации уровня свТ4 или несколько позже пациенту назначается левотироксин в дозе 25 — 50 мкг в день. Такая схема получила название "блокируй и замещай". Критерием адекватности терапии является стойкое поддержание нормального уровня свТ4 и ТТГ.

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

Пациент должен быть предупрежден о побочных эффектах тиреостатических препаратов и необходимости без промедления обратиться к лечащему врачу при появлении зудящей сыпи, желтухи (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 (лихорадка) 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 хирургическое вмешательство, или перевести его на другое антитиреоидное средство, если терапия радиоактивным йодом или операция пока не показаны.

При наличии лихорадки срочно исследуется клинический анализ крови. При выявлении нейтропении (абс. количество нейтрофилов  $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ ), или агранулоцитоза (абс. количество нейтрофилов  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), тиреостатик отменяется пожизненно, пациент госпитализируется, назначается антибактериальная терапия препаратами широкого спектра внутривенно. Возможно применение препаратов гранулоцит-колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) в дозе 5 мкг/кг/сутки подкожно или внутривенно, до достижения абс. количество нейтрофилов  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ . Преднизолон не эффективен. Контроль клинического анализа проводится ежедневно. Консультация гематолога по клиническим показаниям. После нормализации количества нейтрофилов и стабилизации состояния – оперативное лечение или РЙТ.

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

### **Терапия радиоактивным йодом диффузного токсического зоба**

РЙТ при ДТЗ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12-18 месяцев), невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствия 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 РФП, подготовку РФП, РЙТ с пероральным введением РФП, технологию дозиметрического сопровождения (дозиметрическое планирование РЙТ, контроль реальных доз облучения пациентов при РЙТ, радиационный контроль больных, радиационный контроль персонала и помещений отделения РЙТ). РЙТ может проводиться только в специализированных центрах, способных обеспечить радиационную и экологическую безопасность для больных, сотрудников и окружающей среды. Во всем мире большая часть пациентов с

болезнью Грейвса, равно как и с другими формами токсического зоба в качестве лечения получает именно РЙТ. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиваться во время операции на ЩЖ. Единственными противопоказаниями к лечению  $^{131}\text{I}$  являются беременность и грудное вскармливание (**уровень А**). Гипотиреоз обычно развивается в течение 6-12 месяцев после введения  $^{131}\text{I}$ .

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

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

Целью радиойодтерапии 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  $^{131}\text{I}$ , 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 достижение стойкого эутиреоза, и не предотвращает развития гипотиреоза или тиреотоксикоза после облучения.

При ДТЗ надлежащая активность  $^{131}\text{I}$  должна быть назначена однократно (обычно 10-15 мКи) с целью достижения у пациента гипотиреоза. У пациенток детородного возраста за 48 часов до терапии  $^{131}\text{I}$  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 месяцев после терапии  $^{131}\text{I}$  должно включать в себя определение уровня свТ4 и свТ3. Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4-6 недель.

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

### **Оперативное лечение диффузного токсического зоба**

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

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

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

Перед проведением тиреоидэктомии необходимо достижение эутиреоидного состояния (нормальный уровень свТ3, свТ4) на фоне терапии тиреостатиками (**уровень А**).

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

После тиреоидэктомии по поводу ДТЗ рекомендуется определение уровня кальция, и, при необходимости, назначение дополнительно препаратов кальция и витамина Д. Прием антитиреоидных препаратов необходимо прекратить. Препараты левотироксина (эутирокс, L-тироксин) назначаются сразу в полной заместительной дозе из расчета, ориентировочно, 1.7 мкг/кг веса пациента. Определить уровень ТТГ следует через 6-8 недель после операции.

### Лечение узлового/многоузлового токсического зоба

Пациентам с узловым/многоузловым токсическим зобом (УТЗ/МТЗ) показана терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия. Длительное лечение тиамазолом целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение (престарелый возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии).

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

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

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

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

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

Если тиреотоксикоз сохраняется в течение 6 месяцев после РЙТ, рекомендовано повторное назначение  $^{131}\text{I}$ .

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

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

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

Приём тирозола должен быть прекращён после операции по поводу УТЗ/МТЗ.  $\beta$ -адреноблокаторы должны быть постепенно отменены после операции.

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

После операции по поводу УТЗ уровень ТТГ и св. Т4 должны быть определены через 4-6 недель после операции и, при устойчивом повышении уровня ТТГ, должна быть начата терапия препаратами левотироксина. Также показано профилактическое назначение йодидов.

После неадекватных по объёму операции по поводу УТЗ/МТЗ методом выбора лечения тиреотоксикоза является терапия радиоактивным йодом.

### **Лечение субклинического тиреотоксикоза**

Лечение субклинического тиреотоксикоза рекомендуется при стойком снижении уровня ТТГ- менее 0,1 мЕд/л у всех пациентов 65 лет и старше, у женщин в постменопаузе, которые не принимают ни 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  $\geq 65$  лет 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 подавленного уровня ТТГ в первом триместре (менее 0,1 мЕд/л) у всех пациенток необходимо определить уровень св Т4 и св Т3. Дифференциальная диагностика ДТЗ и гестационного тиреотоксикоза основывается на выявлении зоба, антител к рТТГ, эндокринной офтальмопатии и другой аутоиммунной патологии; выявление антител к ТПО этого сделать не позволяет (**уровень В**). Проведение скинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано.

Методом выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности являются 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 свТ4, не добиваясь нормализации ТТГ. И ПТУ и тиамазол (тирозол) свободно проникают через плацентарный барьер, попадают в кровь плода и могут вызвать развитие гипотиреоза и зоба и рождения ребенка со сниженным интеллектом. Поэтому анти тиреоидные препараты назначают в минимально возможных дозах. Доза тирозола не должна превышать 15 мг в сутки. Доза пропицила – 200 мг сутки. Контроль свТ4 осуществляется через 2-4 недели. После достижения целевого уровня свТ4 доза тиреостатика уменьшается до поддерживающей (тирозолом до 5-7,5 мг, пропицилом до 50-75 мг). Уровень свТ4 необходимо контролировать ежемесячно или по ситуации. К концу второго и в третьем триместре вследствие усиления иммуносупрессии наступает иммунологическая ремиссия ДТЗ и у большинства беременных тиреостатик отменяется.

Препаратом выбора в первом триместре является ПТУ, во втором и третьем – тиамазол (**уровень С**). Это связано с тем, что приём 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. У пациенток, получающих тиамазол при подозрении на беременность необходимо в максимально ранние сроки проводить тест на беременность и, при ее наступлении, переводить их на прием ПТУ, а в начале второго триместра вновь возвращаться к приему тиамазола. В литературе отмечены редкие случаи тяжелых гепатотоксических реакций на прием ПТУ. Если пациентка исходно получала ПТУ, её аналогичным образом в начале второго триместра рекомендуется перевести на прием тиамазола.

Схема “блокируй и замещай” предусматривает использование более высоких доз тиреоидных препаратов с возможным развитием медикаментозного гипотиреоза, для предупреждения которого назначается прием тиреоидных препаратов. Избыток анти тиреоидных препаратов может привести к развитию гипотиреоза и зоба у плода. Поэтому использование схемы “блокируй и замещай” противопоказано во время беременности (**уровень А**).

В случае тяжелого течения тиреотоксикоза и необходимости приема высоких доз анти 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 радиойодтерапии беременным абсолютно противопоказано. Если  $^{131}\text{I}$  был по случайности назначен беременной женщине, её необходимо информировать о радиационном риске, включая риск разрушения у плода ЩЖ, если  $^{131}\text{I}$  был принят после 12 недель беременности. Рекомендации «за» или «против» прерывания беременности, во время которой женщина получила  $^{131}\text{I}$ , отсутствуют.

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

Антитела к рТТГ свободно проникают через трансплацентарный барьер и могут вызвать транзиторный тиреотоксикоз у плода и новорожденного. Пациенткам, у которых ДТЗ был диагностирован во время беременности, уровень антител к рТТГ необходимо определить при постановке диагноза, а при его повышении ещё и на 22-26 недели беременности. При высоком уровне антител к рТТГ в третьем триместре и тяжелом течении ДТЗ вероятность развития врожденного тиреотоксикоза особенно велика. У женщин с повышенным уровнем антител к рТТГ, а также у женщин, получающих тиреостатическую терапию по поводу ДТЗ, необходимо проведение УЗИ плода с целью выявления признаков нарушения функции ЩЖ, к которым относятся задержка роста, отёчность, зоб, сердечная недостаточность (**уровень В**). У всех новорожденных от женщин с ДТЗ необходимо оценивать функцию ЩЖ и, при необходимости, проводить соответствующее лечение (**уровень В**). Если у женщины не определяются антитела к рТТГ и она не получает тиреостатики, риск фетального или неонатального нарушения функции ЩЖ очень низок. При выявлении у женщины тиреотоксикоза в послеродовом периоде необходимо проведение дифференциальной диагностики между ДТЗ и послеродовым тиреоидитом. Женщинам с выраженными симптомами тиреотоксической фазы послеродового тиреоидита могут быть рекомендованы  $\beta$ -адреноблокаторы.

#### **Подходы к лечению диффузного токсического зоба у пациентов с эндокринной офальмопатией**

Тиреостатическую терапию у пациентов с ДТЗ и ЭОП предпочтительнее проводить по схеме «блокируй и замещай» (**уровень С**). Поддержание стойкого эутиреоидного состояния при проведении консервативного лечения является профилактикой прогрессирования ЭОП в послеоперационном периоде.

Оперативное лечение ДТЗ с синхронными проявлением ЭОП рекомендуется выполнять в объеме тиреоидэктомии с целью профилактики реактивации и прогрессирования ЭОП в послеоперационном периоде (**уровень В**).

Всем пациентам с ДТЗ и ЭОП необходима обязательная максимально ранняя (с 1 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 ДТЗ у пациентов с ЭОП, не приводящий к ухудшению ее течения, при условии достижения стойкого эутиреоидного состояния в пострadiационном 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. Следует отметить, что при проведении лечения ЭОП необходим индивидуальный подход.

Пациентам с ДТЗ и ЭОП необходимо, в обязательном порядке, рекомендовать отказаться от курения, а также снижение массы тела. Отказ от курения - обязательная рекомендация курящим пациентам с ДТЗ и ЭОП при подготовке к РЙТ (**уровень В**).

#### **Лечение медикаментозно-индуцированного тиреотоксикоза**

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

У пациентов, у которых тиреотоксикоз развился на фоне терапии интерфероном- $\alpha$  или интерлейкином-2, необходимо проведение дифференциальной диагностики между ДТЗ и цитокин-индуцированным тиреоидитом.

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

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

Решение о прекращении приёма 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 типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, и глюкокортикостероиды - для лечения 2 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 определён, показано назначение комбинации тиреостатиков и глюкокортикоидов.

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

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

Пациенты с легкими симптомами подострого тиреоидита могут получать  $\beta$ -блокаторы и нестероидные противовоспалительные препараты. При отсутствии эффекта, а также при умеренной или тяжёлой симптоматике могут быть назначены глюкокортикоиды.

### **Лечение тиреотоксикоза редкой этиологии**

Диагноз ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза (тиреотропиномы) основывается на несоответствии нормального или повышенного уровня ТТГ высокому уровню свТ4 и свТ3, при этом обычно при МРТ выявляется аденома гипофиза, отсутствует семейный анамнез и данные генетического исследования, характерные для синдрома резистентности к тиреоидным гормонам.

Пациентам с тиреотропиномами показано оперативное лечение, которое должно проводиться опытным нейрохирургом.

Пациентам со struma ovarii показано оперативное лечение.

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.. Диагностика, профилактика и лечение ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы // Вестник РАМН.. 2006.- № 2.- С. 15–22.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. ГЭОТАР – Медиа, 2009. - 422 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Медицина, 2000.-С. 172-179
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.- <http://www.thyronet.rusmedserv.com/>
5. Крассас Г. Вирсинга В. Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии// Thyroid International.-2005.-Р.3-19.
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.
7. Свириденко Н. Ю., Платонова Н. М., Молашенко Н. В., Голицин С.П., Бакалов С.А., Сердюк С.Е. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике. (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы)// Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 63–71
8. Свириденко Н.Ю. Функциональная автономия щитовидной железы// Врач.- 2002.- № 6.- С.8-11
9. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И., Ремизов О.В., “Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия” под редакцией академика РАН И РАМН И.И. Дедова и академика РАМН Г.А. Мельниченко, М.,МАИ-ПРИНТ, 2012, 143 стр.
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// Пробл. эндокринолог.- 2011.- № 2.- С. 23-26.
11. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А. и др. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба // Пробл. эндокринолог. -2005. -Т. 51, № 4. -С. 10–18

12. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гарбузов П.И. и др. Отдалённые результаты лечения токсического зоба радиоактивным <sup>131</sup>I // Проблемы эндокринологии.- 2005. -Т. 51. № 1.- С. 3–10
13. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. // *Thyroid* – 2011 - Vol. 21.
14. Bartalena, L., Tanda, M. L, Piantanida, E., Lai, A. Glucocorticoids and outcome of radioactive iodine therapy for Graves' hyperthyroidism // *Eur J Endocrinol.*- 2005. – Vol.153.- P. 13-18
15. Cawood.T.J., Moriarty P., O'Farrelly C., O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. // *J Clin Endocrinol Metabol.*- 2007.-Vol. 92 No.1.- P. 59-64
16. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K., et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012 – Vol. 97 (8) – P. 2543 -2565.
17. Esfahani AF, Kakhki VR, Fallahi B, Eftekhari M, Beiki D, Saghari M, Takavar A. Comparative evaluation of two fixed doses of 185 and 370 MBq <sup>131</sup>I, for the treatment of Graves' disease resistant to antithyroid drugs//*Hell J. Nucl. Med.* - 2005. - V. 8(3) - P.158-161
18. Fadeyev V. Clinical Aspects of Thyroid Disorders in the Elderly// *Thyroid international.* -2007. -Vol.3
19. Ginsberg J. Diagnosis and menegement of Graves' Disease//*Can.Med. Ass.J.* -2003.- V.168.N 5.- P.575-585
20. Järhult J., Rudberg C., Larsson E. 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.-V. 15. N10. –P. 1157-1164
21. Lal G., Philip Ituarte, Electron Kebebew et al. Should Total Thyroidectomy Become the Preferred Procedure for Surgical Management of Graves' Disease // *Thyroid.* – 2005.- V.15(6).- P. 569-574
22. Laurberg P. Multinodular goitre // *Thyroid international.* 2000. -Vol.3
23. Lepner U., Seire I., Palmistre V., Kirsimagi U. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal thyroidectomy might still be the preferred option // *Medicina(Kaunas).* – 2008.-V.44 –P.22-26

24. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6):2354–2359.
25. Manji N., Carr-Smith J.D., Boelaert K. et al. Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype// *J Clin Endocrinol Metab.*- 2006.- Vol. 91, No. 12.- P. 4873-4880.
26. Menconi F., Marinò M., Pinchera A., et al. Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids// *J Clin Endocrinol Metab.* -2007.- V.92(5)
27. Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo A, Kahaly GJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marcocci C, Marino M, Mourits MP, Nardi M, Orgiazzi J, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Wiersinga WM. A questionnaire survey on the management of Graves' Orbitopathy in Europe// *Eur J Endocrinol.* -2006.- V.155.- P.387-389
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.- P.81–87
29. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, Perros P, Neoh C, Dickinson AJ, Lazarus JH, Lane CM, Kahaly GJ, Pitz S, Orgiazzi J, Pinchera A, Marcocci C, Sartini MS, Rocchi R, Nardi M, Krassas GE, Halkias A. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience// *Eur J Endocrinol.*- 2003.- V.148.- P.491-495
30. Sridama V & DeGroot LJ. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy // *American Journal of Medicine*–1989–Vol. 87–P.70–73.
31. Stagnaro-Green A., Abalovich M, Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R., Nixon A., Pearce E. N., Soldin O. P., Sullivan S., Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum// *Thyroid*, 2011.- V. 21, N 10
32. Thornton J., Kelly S.P., Harrison R.A., Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review// *Eye.*- 2006.-Vol. 15.- P. 1-11
33. Toft AD. Subclinical hyperthyroidism// *N. Engl. J. Med.*- 2001.- Vol.345.-P. 512–516
34. Wallaschofski H., Orda C., Georgi P. et al. Distinction between autoimmune and non\_autoimmune hyperthyroidism by determination TSH receptor antibodies in patients with

- the initial diagnosis of toxic multinodular goiter // *Horm Metab. Res.*-2001. -V. 33(8). -P. 504–507
35. Weetman A.P. Graves' disease.// *N. Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1236 – 1248.
36. Werga-Kjellman P., Zedenius J., Tallstedt I. et al. Surgical treatment of hyperthyroidism: a ten-year experience// *Thyroid.*- 2001.- Vol.11. – P.187– 192
37. Wiersinga W, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy // *Thyroid.* – 2002. – Vol.12. – №10. – P.855– 860
38. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, Boschi A, Dickinson AJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH1, Marcocci C, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J1, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Stahl M, von Arx G. Clinical assessment of patients with Graves' Orbitopathy: The European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) recommendations to generalists, specialists and clinical researchers// *Eur J Endocrinol.*- 2006.- V.155.-V.207-2011