**Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса**

Энтони Уитман, Шеффилд (Великобритания)

Тони Уитман — профессор медицины, декан медицинского факультета университета Шеффилда (Великобритания), консультант-эндокринолог госпиталя в Шеффилде. После окончания университета в Ньюкасле, он работал под руководством Сэра Кита Петерса в королевской медицинской школе последипломного образования в Лондоне, а также в Кембриджском университете, в Кардифе у профессора Профессор Раджа Холла и с доктором Тони Фаучи в Национальном Институте Здоровья США. Основным направлением работ и интересом Тони Уитмана является иммунология и генетика аутоиммунных эндокринных заболеваний, в первую очередь, заболеваний щитовидной железы. В прошлом профессор Уитман являлся главным редактором журнала «Clinical Endocrinology», а в настоящее время редактирует журнал «Clinical and Experimental Immunology» и «Endocrine Reviews». В 2002 году за работы в области аутоиммунной патологии щитовидной железы стал лауреатом премии компании Мерк Европейской Тиреоидологической Ассоциации. Профессор Уитман — автор многочисленных публикаций и глав многих монографий и учебников, часто выступает на национальных и международных симпозиумах.

В связи с ограниченным объемом этого обзора, хотелось бы остановиться лишь на самых последних и противоречивых аспектах диагностики и лечения болезни Грейвса. Более подробно с проблемой можно ознакомиться в недавно вышедших публикациях [1, 2]. По этой же причине очень мало будет сказано об эндокринной офтальмопатии (ЭОП), которой посвящены прекрасные обзоры литературы [3, 4].

**Этиология**

К настоящему времени стало практически очевидно, что последним этапом патогенеза болезни Грейвса является выработка антител, стимулирующих щитовидную железу (АТ-сЩЖ), которые связываются с рецептором ТТГ (рТТГ) и активируют его [1, 2]. Многие иммунологические аспекты болезни Грейвса сходны с таковыми при классическом аутоиммунном тиреоидите (аутоиммунном гипотиреозе) и эти заболевания в ряде случаев встречаются в одной и той же семье. При этом факторы, которые обуславливают развитие различных вариантов аутоиммунного заболевания щитовидной железы (ЩЖ) у лиц со сходной генетической предрасположенностью, до настоящего времени остаются неизвестными.

**Генетические факторы**

Конкордантность у однояйцевых близнецов по болезни Грейвса составляет 20 — 30%, при этом роль генетических предрасположенности в её патогенезе, по сравнению с факторами окружающей среды, достигает 80% [5]. Риск развития заболевания для сибсов (лs) составляет порядка 5 — 10%, при этом для HLA-идентичных сибсов — только 7%, что значительно меньше, чем для однояйцевых близнецов и свидетельствует о том, что гены комплекса HLA вносят весьма умеренный вклад в генетическую предрасположенность к болезни Грейвса. Многие исследования выявили ассоциацию болезни Грейвса с HLA-DR3 у лиц европейской расы и различные ассоциации других аллелей HLA для других этнических групп [6].

Вторым и, на сегодняшний день, последним геном, полиморфизм которого ассоциирован с болезнью Грейвса, является CTLA-4, кодирующий ключевую регуляторную молекулу на поверхности Т-лимфоцитов, функцией которой является завершение иммунного ответа. У мышей, лишенных гена CTLA-4 развивается лимфопролиферативное заболевание и ряд сдвигов в иммунной системе, свидетельствующих о важности этого гена для иммунной толерантности. Тем не менее, ассоциация аллелей CTLA-4 с болезнью Грейвса еще меньше, чем для HLA и несколько отлична, чем при других органоспецифических аутоиммунных заболеваниях [7].

В патогенезе аутоиммунных тиреопатий важную роль могут иметь и другие гены — сколько и какие именно, мы не знаем. Для ответа на этот вопрос используются два основных подхода: первый подразумевает изучение ассоциированных с заболеванием генов, второй — поиск генов-кандидатов путем сканирования генома у сибсов. Оба метода имеют ограничения, поскольку поиск ассоциированных генов не даст ответ на вопрос о том, сколько именно генов вовлечены в процесс, тогда как сканирование генома имеет тенденцию обнаруживать только те гены, которые обуславливают высокий риск развития заболевания, не менее 10% общего генетического вклада. Так это исследование не обнаружило гены региона HLA II класса, роль которых в генетической предрасположенности к болезни Грейвса не высока.

К настоящему времени описано много потенциальных локусов предрасположенности к болезни Грейвса: они локализованы на хромосомах 14q31, 18q21, 20q11, Xp11 и Xq21 [8, 9], однако убедительных данных в этом плане пока не получено, поскольку для этого нужно провести анализ не менее 100 пар сибсов. Международный консорциум по генетики заболеваний ЩЖ, который к настоящему времени заканчивает анализ более чем 700 пар сибсов с аутоиммунными тиреопатиями, не подтвердил значимость связи ни одного из описанных ранее локусов с развитием болезни Грейвса [в печати]. В связи с этим нам остается сделать малоутешительное заключение о том, что генетическая предрасположенность действительно играет большое значение в развитии болезни Грейвса, но речь при этом идет о множественном наследовании, при котором каждый фактор оказывает незначительный вклад в общую сумму, в связи с чем, его крайне трудно идентифицировать. Нам известны наиболее значимые по сегодняшним представлениям локусы (HLA-DR и CTLA-4), но ни одни из них не может объяснить патогенез поражения ЩЖ.

**Факторы окружающей среды**

На стрессовые события в жизни, как крупные, так и мелкие, случившиеся в течение последнего года, пациенты с болезнью Грейвса указывают чаще, чем лица, включенные в контрольную группу, что хорошо, но не до конца убедительно свидетельствует о роли стресса в патогенезе заболевания [10]; изучение этой гипотезы в проспективном исследовании трудно себе представить. Значительное увеличение потребления йода в регионах йодного дефицита с одной стороны может привести к увеличению заболеваемости тиреотоксикозом за счет декомпенсации функциональной автономии ЩЖ, а кроме того, может ускорить манифестацию болезни Грейвса у предрасположенных лиц [1, 2]. Курение имеет слабую ассоциацию с увеличением заболеваемости болезнью Грейвса, но при этом является наиболее важным фактором риска манифестации и прогрессирования эндокринной офтальмопатии (ЭОП). С научной позиции большой интерес представляют ятрогенные причины, способствующие развитию болезни Грейвса. В частотности, описано несколько случаев развития заболевания на фоне назначения иммуномодуляторов, таких как б-интерферон (б-IFN) и на фоне очень интенсивной анти-ретровирусной терапии. (\*Не следует путать, а в клинической практике необходимо дифференцировать, болезнь Грейвса с тиреотоксической фазой цитокин-индуцированного тиреоидита, который, на фоне терапии препаратами интерферона, развивается значительно чаще, чем болезнь Грейвса [В.Ф.]).

Не менее интересный пример — развитие болезни Грейвса у трети пациентов с рассеянным склерозом, которые получают лечение моноклональными антителами к Т-клеткам. В этом случае в патогенезе болезни Грейвса может иметь значение индукция аутоиммунного ответа за счет сдвига соотношения Th1/Th2 или изменения со стороны Т-регулирующих клеток (табл. 1) [11].

Табл. 1. Основные механизмы поддержания толерантности Т-лимфоцитов к собственным тканям; значение каждого из них в предотвращении развития аутоиммунных заболевания неизвестно, но по отдельности они это не могут осуществить

|  |
| --- |
| Тимусная (центральная) толерантностьРазрушение в тимусе Тимусная анергия |
| Клоновое неузнавание Физический или иммунологический барьер на пути к узнаванию антигена |
| Периферическая толерантность Анергия или апоптоз, в первую очередь, за счет экспрессии молекул HLA класса II на непрофессиональных антиген-презентирующих клетках |
| Активная супрессия Т-регулирующие клетки (например, CD4+, CD25+) Иммунологический сдвиг за счет взаимного подавления Th1 (хелперов) и Th2 при помощи секреции специфических цитокинов (Th1-клетки замедляют типовую гиперчувствительность, а Th2-клетки — аллергический ответ и стимуляцию В-клеток) |

Другим примером индуцированного иммунологического сдвига, в принципе, могла бы быть одновременная ремиссия болезни Грейвса и аллергических заболеваний; уровень IgE выше у пациентов с рецидивом болезни Грейвса после курса тиреостатической терапии, который, в свою очередь, сопровождается высоким уровнем АТ-рТТГ [12]. Эти данные ещё раз свидетельствуют о том, что усиленный Th2-ответ является неблагоприятным показателем. Хотя эти данные и привлекательны тем, что потенциально, вмешавшись в иммунорегуляторные процессы, можно было бы добиться ремиссии болезни Грейвса, но с другой стороны, это несет скрытую угрозу индукции таких Th1-зависимых заболеваний, как рассеянный склероз и диабет типа 1.

**Антитела к рецептору ттг**

Сложившаяся на сегодняшний день номенклатура этих антител создала некоторую путаницу (табл. 2). Клонирование АТ-рТТГ существенно продвинуло наши представления о принципах взаимодействия антигена и антитела и позволило создать значительно более совершенные тест-системы. Однако полное понимание структурных и функциональных взаимоотношений АТ-рТТГ с самим рецептором не достигнуто, в связи с тем, что отсутствуют моноклональные антитела к человеческому рТТГ. Кроме того, нет приемлемых для практики систем определения стимулирующих антител к рТТГ (в отличие от антител, которые просто связываются с рТТГ) [13]. Другая проблема заключается в том, что, несмотря на значительные усилия, затраченные в этом направлении, на сегодняшний день отсутствует адекватная животная модель, которая бы в полной мере соответствовала болезнь Грейвса [13, 14].

Табл. 2. Номенклатура антител к рецептору ТТГ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Акроним | Тип исследования  |
| Длительно действующий стимулятор ЩЖ | LATS (Long-acting thyroid stimulator)  | Стимуляция высвобождения радиоактивно меченного йода из ЩЖ мышей  |
| Антитела, стимулирующие ЩЖ (рТТГ) | TSAb (Thyroid stimulating antibodies)  | Стимуляция антителами продукции аденилатциклазы (цАМФ) на срезах ЩЖ, в культуре тироцитов, клеточных линиях (напр., FRTL-5) или клетках, в которые вводится рТТГ  |
| Антитела, блокирующие ЩЖ (рТТГ) | TBAb (Thyroid blocking antibodies)  | Подавление антителами продукции аденилатциклазы (цАМФ), которая в той же системе стимулируется добавлением ТТГ  |
| Иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ | TBII (TSH binding inhibiting immuno-globulins)  | Подавление антителами связывания меченного ТТГ с его рецепторами  |
| Антитела, связывающие рТТГ  | TSH-R binding antibodies | Проточная цитометрия с использованием клеток, в которые вводится рТТГ (менее чувствительна — иммунопреципитация)  |

Тот факт, что АТ-сЩЖ циркулируют в крови пациентов с болезнь Грейвса в значительно меньшей концентрации, чем другие антитиреоидные антитела (\* это не умаляет их основное патогенетическое значение), а также сложность экспрессии значительно гликозилированного рТТГ в его нативной форме in vitro — это две ключевые проблемы, сдерживающие прогресс в этой области. Рецептор ТТГ представляет собой молекулу, связанную с G-белком, которая состоит из 379 аминокислот эктодомена, семи связанных с мембраной цепочек и короткого внутриклеточного хвоста. Сборка рецептора осуществляется за счет расщепления синтезированной на мембране единой цепочки на А и В субъединицы с потерей около 50 аминокислот с С-конца. Субъединица А образует большую часть эктодомента, а В — остаток рецептора, после чего они соединяются дисульфидными мостиками. Субъединица А в культуре тироцитов выдается над поверхностью и может быть выделена и химически стабилизирована в таком виде, в котором она будет реагировать с антителами и, таким образом может использовать для их определения [15].

Антитела, которые стимулируют рТТГ, связываются исключительно с N-концевым фрагментов его молекулы, а те антитела, которые блокируют рецептор, предотвращая его связывание с ТТГ — исключительно с С-концевым фрагментом, при этом эпитопы для тех и для других антител в значительной мере накладываются друг на друга, а степень этого наложения может зависеть от конформационных изменений всего белка. Опубликованы данные о том, что может существовать и третий вариант связывания антител с рецептором, при котором антитело его связывает без каких-либо функциональных последствий. Следовательно, могут существовать антитела, которые в дальнейшем могут быть выявлены более новыми методами у пациентов, у которых эти антитела не определялись старыми [16]. Принимая во внимание возможность попеременной продукции различных вариантов АТ-рТТГ — блокирующих и стимулирующих, что у пациента может сопровождаться сменой фаз гипо- и гипертиреоза [13], становится понятным, что рецептор ТТГ и антитела к нему обладают исключительными и необычными свойствами, изучение которых приблизит нас к выяснению патогенеза болезни Грейвса.

**Другие компоненты иммунного ответа**

При болезни Грейвса в ЩЖ обнаруживается поликлональный Т-клеточный ответ, о чем свидетельствует микрогетерогенность транскриптов гена рецептора Т-лимфоцитов V [17], при чем речь идет о гетерогенности как Т-клеток, так и аутонтигенов ЩЖ [18]. До 80% пациентов с болезнью Грейвса имеют антитела (и следовательно CD4+ T-клетки), которые реагируют с тиреоидной пероксидазой (ТПО); в несколько меньшем проценте встречаются антитела к тиреоглобулину. Вопреки изначальному предположению о том, что как при болезни Грейвса, так и при тиреоидите Хашимото часто обнаруживаются антитела к натрий-йодидному симпортеру, доля таких пациентов не превышает 30% [19], при этом такие антитела вряд ли имеют какие-либо функциональное значение в патологии, поскольку до сих пор отсутствуют данные об их трансплацентарном переносе.

Как и в случае аутоиммунного гипотиреоза, огромное количество публикаций посвящено дополнительным аутоиммунным феноменам, происходящим при болезни Грейвса [1, 2]. Сама по себе ЩЖ является местом, где осуществляется синтез аутоантител, но только уже на поздних стадиях заболевания, при этом не вполне понятно кокой цитокиновый профиль — Th1 или Th2 может экспрессироваться в ЩЖ, что возможно обусловлено большой продолжительностью и разнообразием аутоиммунного ответа. Сами клетки ЩЖ экспрессируют ряд провоспалительных молекул в ответ на действие цитокинов и сублетальных атак комплемента, которые могут происходить при болезни Грейвса, такие как антигены HLA класса II, молекулы адгезии и CD40 [20]. В результате сам тироцит может вносить прямой вклад в прогрессирование аутоиммунного процесса, и, судя по всему, индивидуальные особенности регуляции этих взаимодействий являются, как минимум, одной из детерминант различного клинического течения болезни Грейвса, в частности её тяжести, размера зоба и прогноза тиреостатической терапии.

**Диагностика**

**Клиническая картина**

На симптомах тиреотоксикоза, которые хорошо известны, подробно останавливаться необходимости нет (табл. 3). Они варьируют в зависимости от возраста: похудение и потливость редко бывают у пожилых людей, тогда как у 20% из них встречается мерцание предсердий, очень редко выявляющееся в возрасте моложе 50 лет. При наличии клинически явной эндокринной офтальмопатии (ЭОП) диагноз, как правило, очевиден уже при осмотре. В 2/3 случаев тиреотоксикоз при болезни Грейвса развивается примерно на год раньше, чем ЭОП, в большинстве же случаев, когда заболевание манифестирует с ЭОП, как минимум, выявляется субклинический тиреотоксикоз. Той или иной выраженности ЭОП определяется примерно у 40 — 50% пациентов с болезнью Грейвса, при этом, к счастью, о тяжелой ЭОП (диплопия, нейропатия зрительного нерва, поражение роговицы) речь идет не более чем в 10% случаев. Дермопатия встречается менее, чем у 2% пациентов, локализуется, как правило, в местах травматизации (голень) и практически всегда сочетается с тяжелой ЭОП [21].

**Верификация диагноза**

Диагностика базируется на клинической картине тиреотоксикоза, наличие которого подтверждается при гормональном исследовании, после чего следует этиологическая диагностика, которая должна учитывать, что в регионах с нормальным потреблением йода, на долю болезни Грейвса приходится до 80% случаев тиреотоксикоза, а йододефицитных регионах несколько меньше (**рис. 1**). Первым этапом в диагностике тиреотоксикоза является определение уровня ТТГ: если он в норме — тиреотоксикоз надежно исключен. В случае выявления сниженного уровня ТТГ, дополнительно исследуется уровень свободного Т4. Сочетание подавленного уровня ТТГ и повышенного Т4 свидетельствует о явном тиреотоксикозе; в ситуации сочетания сниженного ТТГ и нормального уровня Т4 необходимо исследовать уровень Т3, поскольку примерно у 2 — 3% пациентов тиреотоксикоз манифестирует как изолированный «Т3-тиреотоксикоз». Порядок проведения перечисленных гормональных исследований на практике оказывается достаточно произвольным и в некоторых центрах принято сразу определять три гормона, что приводит к существенному удорожанию обследования, тогда как в других принят ступенчатый принцип, который, несмотря на то, что несколько удлиняет время до постановки диагноза, более рационален. Определение уровня общих Т3 и Т4 в подавляющем большинстве случаев не имеет преимуществ перед определением уровня свободных гормонов и в большинстве клиник уже не практикуется.

Если диагностика собственно тиреотоксикоза достаточна проста, то постановка этиологического диагноза, в частности диагноза болезни Грейвса, порой вызывает большие затруднения. В качестве маркеров болезни Грейвса (табл. 3) может использоваться такое относительно специфичное исследование как определение уровня АТ-рТТГ, а также такой суррогатный маркер аутоиммунной патологии ЩЖ, как АТ-ТПО. Кроме того, для болезни Грейвса характерно диффузное накопление радиофармпрепарата по данным сцинтиграфии. Большинство из перечисленных маркеров не строго специфичны для болезни Грейвса; к примеру, совершенно не обязательно, что при ней имеет место диффузное увеличение ЩЖ — достаточно часто болезнь Грейвса сопровождается узловым зобом. Сцинтиграфия ЩЖ — весьма ценное исследование для дифференциальной диагностики болезни Грейвса и различных вариантов деструктивного тиреотоксикоза («безболевой», послеродовый и подострый тиреоидит). Диагностика тиреоидита ДеКервена, как правило, базируется на данных клинической картины и ряде других проявлений, но в отдельных случаях в сцинтиграфии необходимость все же возникает. Если исследование проводится кормящим женщинам (\*дифференциальная диагностика болезни Грейвса и послеродового тиреоидита) изотопом выбора является 99mTc; после введении обычной дозы технеция кормление грудью безопасно для ребенка уже через 12 часов. Необходимость определения АТ-рТТГ во всех ситуациях, когда подозревается болезнь Грейвса, продолжает обсуждаться [22].

Большое значение для объема обследования, направленного на дифференциальную диагностику тиреотоксикоза, имеет то, какой метод лечения принят в том или ином центре как лечение первого уровня. Если таковым является медикаментозная тиреостатическая терапия, то дифференциальная диагностика должна быть проведена особо тщательно, поскольку ожидать эффекта от тиростатиков можно лишь при болезни Грейвса. В случае, когда основным методом лечения является терапия 131I, в этом нет столь принципиальной необходимости, тем более, что перед этим все равно будет проведена диагностическая сцинтиграфия ЩЖ. [На мой взгляд, дифференциальная диагностика важна и в этом случае, поскольку цель и отдаленный прогноз лечения I-131 в значительной мере зависит от конкретной нозологии и отличается при болезни Грейвса и при функциональной автономии ЩЖ (Ф.В.)].

Аргументы против рутинного определения АТ-рТТГ были более основательны, когда преимущественно использовалось определение иммуноглобулинов, ингибирующих связывание ТТГ (TBII). Чувствительность этого исследования в диагностике болезни Грейвса составляет около 80%; специфичность — примерно столько же, в связи с тем, что в крови определяются как блокирующие, так и стимулирующие АТ-рТТГ, хотя, в том случае, когда у пациента уже наличествует тиреотоксикоз, специфичность антител не столь важна. Методы определения АТ-рТТГ второго поколения имеют большую чувствительность, которая достигает 99%, при этом они позволили диагностировать болезнь Грейвса у части пациентов, у которых при помощи методов первого поколения была установлена диссеминированная функциональная автономия ЩЖ [23, 24]. Если стоимость наборов для определения АТ-рТТГ методами второго поколения снизиться до более приемлемого уровня, это исследование, вероятно, полностью вытеснит из клинической практики определение уровня АТ-ТПО, которое всё еще достаточно широко используется для дифференциальной диагностики иммуногенного тиреотоксикоза у пациентов без явных клинических признаков болезни Грейвса. Возможно, в дальнейшем изучение принципов взаимодействия антител с рецептором ТТГ приведёт к тому, что будут созданы твердофазные методы, которые позволят раздельно определять стимулирующие и блокирующие АТ-рТТГ.

Еще один аргумент в пользу рутинного определения уровня АТ-рТТГ заключается в том, что этот уровень, теоретически, мог бы позволить прогнозировать результат консервативной тиреостатической терапии болезни Грейвса. На сегодняшний день стало понятно что, прогноз результата тиреостатической терапии для пациентов с более высоким исходным уровнем TBII или АТ-сЩЖ имеет тенденцию быть несколько хуже, тем не менее, для клинической практики этот вывод пока малопригоден [25]. [\*То есть ремиссия после курса тиреостатической терапии возможна у пациентов с исходно высоким уровнем АТ-рТТГ, и, наоборот, рецидив — у пациентов с достаточно низким исходным уровнем АТ-рТТГ; кроме того, не определена точка разделения (cut-of-point) уровня АТ-рТТГ, которая бы позволила выделить пациентов с хорошим и плохим прогнозом; большее значение сейчас придается уровню АТ-рТТГ к концу курса тиреостатической терапии (В.Ф.)].

Табл. 3. Диагностика болезни Грейвса

|  |  |
| --- | --- |
| Жалобы | Раздражительность, психическая лабильность Потливость, плохая переносимость высоких температур Тремор Слабость, утомляемость Диарея Полиурия Олигоменорея, аменорея, снижение либидо  |
| Объективное обследование  | Синусовая тахикардия, мерцание предсердий (чаще старше 50 лет) Мелкий тремор Горячая, влажная кожа Пальмарная эритема, онихолиз, зуд, крапивница Диффузная алопеция Мышечная слабость, проксимальная миопатия Глазные симптомы тиреотоксикоза Гинекомастия (Редко — хорея, периодический паралич (у азиатских мужчин), психоз)  |
| Специфичные признаки  | Диффузный зоб Эндокринная офтальмопатия Дермопатия Повышена заболеваемость другими аутоиммунными заболеваниями Лимфаденопатия, спленомегалия, увеличение тимуса  |

**Лечение**

В разных странах и медицинских центрах приняты различные подходы к лечению болезни Грейвса. В Северной Америке в качестве лечения первой линии, как правило, рассматривается терапия радиоактивным йодом 131I, тогда как в Европе и, особенно, в Японии таковым является терапия тиреостатическими препаратами. Оба варианта лечения приемлемы для пациентов и имеют примерно одинаковую стоимость [26]. Хирургическое лечение в последнее время используется все реже [27], но в отдельных случаях, представляет собой разумную альтернативу. Таблица 4 кратко суммирует основные преимущества и недостатки методов лечения болезни Грейвса; с подробными и официальными клиническими рекомендациями можно ознакомиться отдельно [28, 29]. Проблема лечения болезни Грейвса во время беременности и у детей будет кратко обсуждена в конце этого обзора.

Табл. 4. Преимущества и недостатки основных методов лечения болезни Грейвса

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | Тиреостатики  | Радиоактивный 131I  | Оперативное лечение  |
| Эффективность в качестве лечения первой линии | 40 — 50% 1 | 80 — 95% | >95% |
| Достижение эутиреоза | 2 — 4 недели  | 4 — 8 недель | Необходима подготовка тиростатиками  |
| Гипотиреоз | 15% спустя 15 лет | в зависимости от дозы (10 — 20% в первый год, далее у 5% в год) | варьирует2, но примерно столько же, сколько после 131I |
| Побочные эффекты  | 5% — малые; <1% — тяжелые | <1% | 1 — 2%  |
| У беременных  | режим титрации дозы | противопоказано | возможно во втором триместре3 |
| При большом зобе  | Высокий риск рецидива | Необходимо введение большей активности  | Быстрый эффект |
| Офтальмопатия  | Не оказывает эффекта  | Возможно утяжеление, особенно у курильщиков | Не оказывает эффекта на течение и, вопреки сложившимся представлениям, нет доказательств того, что способствует ремиссии  |
| У детей  | Лечение первого выбора | Лечение третьего выбора | Лечение второго выбора |

\*Комментарии:

1 в правильно отобранной группе больных;

2 в зависимости от объема операции;

3 реальная необходимость возникает крайне редко (В.Ф.);

**Тиреостатические препараты**

Опять же, в разных странах существуют традиционные предпочтения тиреостатиков. В некоторых странах Европы используется карбимазол, тогда на её большей части, а также в Азии — его активный метаболит тиамазол (метимазол); в Северной Америке традиционно чаще используют пропилтиоурацил (ПТУ). На практике большой разницы между этими двумя препаратами нет; следует иметь в виду, что в ситуации тяжелого тиреотоксикоза может использоваться способность ПТУ подавлять дейодирование Т4 до активного Т3. Последнее преимущество, для большинства пациентов практически сводится на нет тем неудобством, что ПТУ необходимо принимать несколько раз в день и, таким образом, выпивать значительно больше таблеток.

Фактически все пациенты с болезнью Грейвса, получающие средние дозы тиреостатиков достигают эутиреоидного состояния через 3 — 6 недель от начала лечения. Спустя год поддержания эутиреоза тиреостатиками примерно у 40 — 50% пациентов развивается длительная ремиссия заболевания, которая у 30 — 40% сохраняется на протяжении спустя 10 лет. [\*40 — 50% — это наиболее оптимистическая цифра из публиковавшихся последнее время; у такой доли пациентов тиреотоксикоз на возвращается сразу после отмены тиростатиков, окончательная же ремиссия, как указано, развивается лишь у 30 — 40% пациентов из этой группы; кроме того, очевидно, что проблема может обсуждаться не в отношении всех пациентов болезнью Грейвса, а для отдельной подгруппы: небольшой зоб и т.д. (В.Ф)]. Наиболее оптимально, базируясь на каком-то маркере, было бы предугадать заранее, разовьется у пациента рецидив или нет и, при его наличии, сразу направить пациента на терапию 131I, но, к сожалению, этот «святой» клинической тиреоидологии пока остается неуловимым. В этом плане исследовались типирование HLA, уровень АТ-рТТГ до, на фоне и после лечения, тест с тиреолиберином, размер зоба и другие клинические показатели, значение которых было охарактеризовано по отдельности или в комбинации. В одном из последних исследований, посвященных этому вопросу, было показано, что наихудший прогноз тиреостатической терапии имеют мужчины и лица моложе 40 лет; то же самое касается пациентов с большим зобом и значительным исходным повышением уровня тиреоидных гормонов [30]. По данным этого исследования оказалось, что интенсивность курения положительно коррелировала с размером зоба.

В существенной мере на выбор первичного лечения, особенно у пациентов моложе 40 лет, оказывают социальные факторы, которые часто вынуждают отложить лечение (невозможность временно не общаться с маленькими детьми после терапии 131I и проч.), в связи с чем, тиреостатическая терапия в начале лечения назначается большинству из них.

Наиболее приняты два режима назначения тиреостатиков: это либо постоянное титрование дозы препарата, назначенного в виде монотерапии (схема «блокируй»), либо его назначение в относительно большей дозе в комбинации с тироксином для поддержания эутиреоза (схема «блокируй и замещай»). Отдаленные результаты лечения обоими методами в плане вероятности развития стойкой ремиссии одинаковы, однако в случае схемы «блокируй и замещай» максимальная вероятность ремиссии достигается после 6 месячного курса терапии, тогда как аналогичные показатели для монотерапии в режиме титрования дозы достигаются только спустя 18 — 24 месяца лечения [31, 32]. [\* Чаще всего, и терапию по схеме «блокируй и замещай» рекомендуют продолжать 12 — 18 месяцев. Вывод сделанный в последнем предложении базируется на сопоставлении результатов двух цитированных исследований. В первом [31] сравнивалась вероятность ремиссии в двух группах, получавших схему «блокируй и замещай» на протяжении 6 и 12 месяцев; спустя год (всего год!) частота ремиссий в обеих группах (соответственно 59% и 65%) значимо не отличалась. Во втором исследовании [32] сравнивалась вероятность ремиссии в группах, получавших схему «блокируй» 18 и 42 месяца; вероятность ремиссии между ними (соответственно 36% и 29%) также не отличалась. Трудно сказать, можно ли делать объединенный вывод по этим двум работам. (В.Ф.)].

Назначение тироксина по схеме «блокируй и замещай» не следует путать с вариантом терапии, предложенным Hashizume K. и соавторами, в соответствии с которым тироксин продолжает назначаться и после окончания курса тиреостатиков [33]. Выдвигаемые с позиции иммунологии аргументы за такую схему не убедительны, а, кроме того, затруднения могут возникнуть с интерпретацией подавления ТТГ (рецидив или следствие назначения тироксина), которое само по себе не безопасно для пациента. В любом случае, полученные этими авторами результаты не удалось воспроизвести другим [34, 35], что оставляет не совсем понятным, каким образом они были получены. В связи с этим, такой вариант терапии в настоящее время не может быть рекомендован.

В целом, тиреостатическая терапия достаточно безопасна. Незначительные побочные явления, такие как зуд, крапивница, артралгия, субфебрилитет, поташнивание, легкие нарушения вкуса и обоняния, обычно транзиторны и выражены весьма умеренно; при их значительной выраженности можно перевести пациента на прием другого тиреостатика. Агранулоцитоз и другая патология костного мозга является наиболее значимым, но очень редкими побочным эффектом тиреостатиков и все пациенты должны быть информированы о необходимости прекращения приема препарата при появлении характерных симптомов. Рекомендуется регулярное определение уровня лейкоцитов [36], но, на мой взгляд, критерии диагностики агранулоцитоза, выбранные в этом исследовании, да и сама частота его возникновения, делают такую рекомендацию несколько преждевременной. Кроме того, скорость развития агранулоцитоза обычно такова, что его можно пропустить даже при определение уровня лейкоцитов каждые две недели. К другим крайне редким тяжелым побочным эффектам относится острый некроз печени (ПТУ), холестатический гепатит (карбимазол), аутоиммунный инсулиновый синдром с гипогликемическими состояниями, волчаночно-подобный синдром и васкулит, которые могут быть ассоциированы с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [37, 38].

**Терапия радиоактивным йодом**

На цель лечения болезни Грейвса радиоактивным 131I существуют различные взгляды, что привело к разработке многочисленных вариантов его назначения, которые могут быть разделены на таковые, использующие точные дозиметрические расчеты, базирующиеся на оценке захвата 131I, и эмпирические методы расчета терапевтической активности, включая преднамеренно многократное назначение 131I, назначение малых активностей, а также большой фиксированной активности 131I, надежно гарантирующей аблацию ЩЖ.

Точные дозиметрические методики используется все меньше, поскольку даже они не позволяют ни предотвратить гипотиреоз, ни исключить сохранение тиреотоксикоза, в связи с чем, соотношение цена-качество дозиметрических методов очень низко [39], тогда как введение большой стандартной активности с одной стороны сопровождается некоторой лишней лучевой нагрузкой, но с другой — гарантированно обеспечивает достижение стойкого гипотиреоза более, чем у 2/3 пациентов и для относительно молодых больных со значительным увеличением ЩЖ, выраженным повышением уровня Т4 и высоким уровнем захвата 131I через 24 часа, такой подход можно считать более предпочтительным [40]. Многие эндокринологи, особенно в Великобритании, используют достаточно простой подход, назначая 200, 400, 600 или 800 МБк в зависимости от размера зоба, осложнений тиреотоксикоза (мерцание предсердий, сердечно-сосудистая патология) и прочих привходящих факторов [41].

В публикациях последних лет активно обсуждалась проблема того, что назначение перед приемом 131I тиреостатиков может ухудшить результаты лечения (\* увеличение вероятности сохранения тиреотоксикоза), в связи с чем, решался вопрос, кому из пациентов нужна такая терапия. Не вполне понятно, в какой мере тиреостатики могут предотвратить индуцированный 131I тиреотоксический криз; недавно описан случай тиреотоксического криза у ребенка, который развился во время короткого периода отмены тиреостатиков перед запланированной терапией 131I [42]. (\* Его скорее следует воспринимать как казуистический). Тем не менее, многие врачи предпочитают назначать тиреостатики на протяжении того или иного периода перед терапией 131I, особенно, когда речь идёт о пожилых пациентах, которые переносят тиреотоксикоз значительно тяжелее молодых.

Авторы одной из недавних работ предполагают, что эффективность терапии 131I снижает только ПТУ и его радиопротективный эффект сохраняется в течение месяца после отмены [43]; после этого сообщения было предпринято проспективное исследование, в котором было показано, что отмена тиамазола за 4 дня до введения 131I никак не отражается на результатах лечения, хотя следует заметить, что в это исследование было выключено достаточно мало пациентов [44]. В других работах было показано, что как ПТУ, так и тиамазол снижают эффективность лечения, но в незначительной мере, в том случае, если используются пред назначением 131I дольше 4 месяцев, и совершенно очевидно, что продолжение приема карбимазола непосредственно перед, во время и после терапии 131I, существенно снижает эффективность последней [45].

Суммировать эти и другие данные относительно доз 131I и влияния на эффективность лечения назначения тиреостатиков достаточно сложно. Лучше сказать, что для решения этих вопросов целесообразна разработка ясного и последовательного протокола с четким аудитом результатов. В моей собственной практике, я назначаю одну из четырех фиксированных активностей 131I (200, 400, 600 или 800 МБк) в зависимости от размера зоба и ряда других клинических показателей [41], а перед этим всем пациентам старше 50 лет и более молодым пациентам с тяжелым тиреотоксикозом назначаю 4-х недельный курс карбимазола (40 мг в день), отменяя препарат за 7 дней до назначения 131I.

Радиоактивный 131I — безопасный метод лечения, единственными абсолютными противопоказаниями для которого являются беременности и грудное вскармливание. Наступление беременности необходимо отложить на 4 месяца после получения 131I. Противоречивым остается вопрос о возможности утяжеления ЭОП после терапии 131I, однако опубликованы достаточно убедительные данные о том, что это может происходить у курильщиков, как правило, на протяжении года после получения 131I, что, в свою очередь, может быть предупреждено назначением короткого курса преднизолона [46]. Эти данные безусловно оказали влияние на клиническую практику лечения болезни Грейвса, сопровождающейся ЭОП, хотя никак не отразилось на результатах опроса членов Европейской Тиреоидологической Ассоциации, которые сочли 131I лучшим методов лечения болезни Грейвса [47].

Длительные наблюдения показали, что у пациентов, которые получали терапию 131I по поводу токсического зоба, не увеличивается общая смертность от всех злокачественных заболеваний, но опубликованы некоторые данные о том, что у них несколько повышена заболеваемость раком щитовидной железы [48, 49]. Какие-либо доказательства того, что это связано с собственно терапией 131I отсутствуют, при этом есть основания полагать, что у пациентов с болезнью Грейвса рак ЩЖ характеризуется большей агрессивностью, что, возможно связано с влиянием стимулирующих антител на ткань опухоли. Несмотря на противоречивость этих данных, многие врачи с опаской относятся к назначению 131I детям с болезнь Грейвса, особенно в свете данных о влиянии радиоактивного йода на растущую ЩЖ детей, проживавших в зоне Чернобыльской аварии. [\* Зарубежным публикациям, особенно таким проблемным обзорам, как этот, свойственно высказывание всех существующих мнений, даже если они противоречат мнению автора. Так, проф. Э. Уитман приводит данные последнего абзаца, вопреки тому, что считает 131I основным методом лечения болезни Грейвса, что совпадает с мнение всей Европейской Тиреоидологической Ассоциации (В.Ф.)].

Основным исходом терапии болезни Грейвса 131I является гипотиреоз, требующий заместительной терапии. Следует иметь в виду, что гипотиреоз, развившийся ранее, чем через 6 месяцев после назначения 131I, может быть транзиторным. Подводить итоги терапии 131I нужно как раз через полгода: сохранение тиреотоксикоза дольше этого срока, как правило, требует повторного назначения 131I.

**Хирургическое лечение**

Основным преимуществом хирургического лечения болезни Грейвса является быстрое достижение необратимой ликвидации тиреотоксикоза (\* имеется в виду удаление всей ЩЖ), при отсутствии какого-либо влияния на течение ЭОП (по сравнению с 131I) и, что не менее важно, при этом возможно удаление сопутствующих узловых образований, в ситуации, когда они вызывают подозрение в отношении злокачественности. Существует несколько вариантов хирургического лечения, при этом большое значение придается специализации и опыту хирурга. Практически все сошлись во мнении, что сохранение или рецидив тиреотоксикоза после операции — это одна из самых неблагоприятных ситуаций, которая может возникать при лечении болезни Грейвса в целом. В связи с этим, наиболее оптимальным считается удаление максимально безопасного объема тиреоидной ткани, обеспечивающее необратимый гипотиреоз, который у пациента фактически не развивается, поскольку он сразу после операции начинает получать заместительную терапию тироксином. В специализированных центрах осложнения тиреоидэктомии встречаются достаточно редко. Так, по данным одной из работ, транзиторный парез голосовой связки имел место у 2,6% из 380 пациентов, при этом ни в одном из случаев не стал стойким; пролонгированная гипокальциемия развилась у 3,1%, а стойкий гипопаратиреоз только у 1% пациентов [50].

**Лечение болезни грейвса во время беременности и у детей**

Принимая во внимание те сложности, которые возникают при лечении болезни Грейвса во время беременности, факт её планирования женщиной с этим заболеванием в существенной мере может определить выбор первичного лечения. Радикальное излечение или, как минимум, более или менее длительная ремиссия после тиреостатической терапии, должна быть достигнуто до наступления беременности, а эутиреоидное состояние должно поддерживаться вплоть до родов. Другими проблемами являются собственно лечение болезни Грейвса во время беременности, неонатальная болезнь Грейвса и грудное вскармливание.

Если болезнь Грейвса развивается во время беременности (\* чаще речь все-таки идет о развитии беременности на фоне манифестировавшей до неё болезни Грейвса) тиреостатические препараты должны назначаться в минимальной дозе, необходимой для поддержания уровня Т4 в области верхней границы нормы или несколько выше нормы. Использование схемы «блокируй и замещай» — не показано, поскольку тиреостатик при этом должен назначаться в большей дозе, что несет риск формирования зоба и гипотиреоза у плода. ПТУ, который в несколько большей мере связывается белками и хуже проникает через плаценту, теоретически имеет предпочтение перед карбимазолом и тиамазолом, но на практике эти различия не имеют критического значения и в недавней работе было показано, что проницаемость плаценты для тиреостатиков не определяется их связыванием белками [51]. Несколько противоречивы данные о взаимосвязи приема беременной тиамазола и аплазией кожи и эмбриопатией с атрезией хоан [51, 52]. Эти данные были получены уже достаточно давно и, скорее всего, им никогда не будет дана окончательная оценка, выраженная общепринятыми понятиями степени риска, тем не менее, очевидно, что такого рода риск достаточно мал. Я исхожу из того, что ПТУ является препаратом первого выбора для лечения тиреотоксикоза во время беременности, поскольку нет никаких данных о том, что его прием сочетался с эмбриопатией. Если у женщины непереносимость ПТУ, ей показано назначение карбимазола или тиамазола. При невозможности контроля тиреотоксикоза во втором триместре беременности может быть предпринято оперативное лечение. [\*Реальная необходимость в этом может возникать крайне редко, тем более, что к середине беременности и далее на её протяжении, выраженность тиреотоксикоза при болезни Грейвса существенно и прогрессивно уменьшается (В.Ф.)].

Считается, что неонатальная болезнь Грейвса развивается у 0,1 — 0,2% детей, рожденных женщинами с этим заболеванием, однако я полагаю, что эта цифра существенно меньше, в связи с улучшением уровня медицинской помощи [53]. Специфические симптомы у новорожденного, как правило, отсутствуют, и их появление может быть отсрочено [53]. Внутриутробно тиреотоксикоз плода может быть заподозрен на основании отставания в развитии, тахикардии, но обнаружение у женщины высокого уровня АТ-рТТГ имеет большее прогностическое значение. В соответствии с последними рекомендациями, в определении уровня АТ-рТТГ, с целью прогнозирования развития неонатальной болезни Грейвса, нет необходимости у беременных женщин с болезнью Грейвса в анамнезе, которые в прошлом получили курс тиреостатической терапии и на протяжении беременности находились в эутиреоидном состоянии (\* т.е., в данном случае речь идет об истинной иммунологической ремиссии заболевания и, поскольку у женщины сохраняется эутиреоз, такие антитела у неё, судя по всему, просто отсутствуют). Определение уровня АТ-рТТГ в третьем триместре беременности с этой целью показано женщинам, которые с целью поддержания эутиреоза получали на протяжении беременности тиреостатическую терапию, а также тем женщинам, которые в прошлом получали по поводу болезни Грейвса оперативное лечение или терапию 131I [54]. [\* В последних двух случаях, после удаления у женщины ЩЖ, продукция АТ-рЩЖ может продолжаться еще достаточно долго, т.е., ликвидация тиреотоксикоза после аблативной терапии еще не подразумевает иммунологическую ремиссию болезни Грейвса и вырабатывающиеся антитела могут проникать через плаценту и стимулировать ЩЖ плода (В.Ф)]. На практике вполне достаточно определения уровня TBII, хотя уровень АТ-сЩЖ был бы более информативен.

Кормление грудью во время приема тиреостатиков достаточно безопасно. Опять же ПТУ, теоретически, имеет преимущества перед тиамазолом, поскольку в меньшей степени проникает в молоко. Два недавних исследования функции ЩЖ, а также психического и интеллектуального развития детей, матери которых во время грудного вскармливания получали тиамазол в дозе до 20 мг/сут или ПТУ в дозе до 750 мг/сут за 2 и более часов до кормления, не выявили каких-либо нарушений [55, 56]. Тем не менее, теоретически, риск развития гипотиреоза у ребенка полностью исключить нельзя, тем более, что в указанные исследования было включено не так много детей, и более благоразумно в этой ситуации назначение тиреостатиков в минимальной дозе и периодическое (каждые 2 — 4 недели) исследование функции ЩЖ у ребенка. [\* Включить в такое исследование много детей, технически достаточно сложно, поскольку даже через специализированные центры за несколько лет проходит от силы 2-3 десятка таких случаев, т.е. это под силу лишь многоцентровому исследованию. С практической точки зрения, временная ремиссия болезни Грейвса, которая, как правило, развивается во второй половине беременности или, по крайней мере, в её конце, обычно захватывает до 3 — 6 месяцев послеродового периода, на протяжении которых вскармливание абсолютно безопасно. По прошествии же 6 месяцев, в современных условиях, лишь у небольшого числа грудных детей материнское молоко составляет основу питания, в связи с чем, как правило, более рациональным (по сравнению с частым контролем функции ЩЖ ребенка) оказывается прекращение лактации и, при необходимости, безбоязненное назначение женщине адекватной дозы тиреостатика. Но проблема, безусловно, решается индивидуально (В.Ф.)].

Вопрос об оптимальном методе лечения болезни Грейвса у детей также остается открытым, в связи со сложностями организации более или менее крупных контролируемых исследований, которые связаны, во-первых, с редкостью развития заболевания у детей, а во-вторых, с тем, что существенное влияние на выбор метода лечения оказывают социальные факторы (семья, система образования проч.). В США недавно был опубликован обзор, который суммирует плюсы и минусы различных методов лечения болезни Грейвса у детей, и хотя многие эндокринологи пока не относят к таковым 131I, это лечение уже было успешно проведено у нескольких тысяч детей [57]. Таким образом, как и многое другое в эндокринологии, лечение болезни Грейвса у детей пока, к сожалению, относится скорее к сфере искусства, чем к науке с присущей ей системой доказательств. Дети с болезнью Грейвса могут быть отнесены к специальной группе пациентов, для лечения которых в дальнейшем, возможно, смогут использоваться альтернативные методы лечение, например, разрабатываемая в последние годы эмболизация артерий ЩЖ [58].

**Список литературы**

Davies T.F. Newer Aspects of Graves' Disease. // Bailliere's Clin Endocrinol Metab — 1997 — Vol. 11. — P. 431 — 601.

Rapoport B., McLachlan S.M. Graves' Disease: Pathogenesis and Treatment, Kluwer Academic Publishers. — Boston, USA, 2000.

Prummel M.F. Recent Developments in Graves' Ophthalmopathy. — Kluwer Academic Publishers, Boston, USA, 2000.

Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. // Endocrine Rev — 2000 — Vol. 21. — P. 168 — 199.

Brix T.H., Kyvik K.O., Christensen K., Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: A population-based study of two Danish twin cohorts. // J Clin Endocrinol Metab — 2001 — Vol. 86. — P. 930 — 934.

Heward J.M., Allahabadia A., Daykin J., et al. Linkage disequilibrium between the human leukocyte antigen class II region of the major histocompatibility complex and Graves' disease: Replication using a population case control and family-based study. // J Clin Endocrinol Metab — 1998 — Vol. 83. — P. 3394 — 3397.

Kotsa K., Watson P.F., Weetman A.P. A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. // Clin Endocrinol — 1997 — Vol. 46. — P. 551 — 555.

Tomer Y., Barbesino G., Greenberg D.A., Concepcion E., Davies T.F. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: Evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. // J Clin Endocrinol Metab — 1999 — Vol. 84. — P. 4656 — 4664.

Imrie H., Vaidya B., Perros P., et al. Evidence for a Graves' disease susceptibility locus at chromosome Xp11 in a United Kingdom population. // J Clin Endocrinol Metab — 2001 — Vol. 86. — P. 626 — 630.

Chiovato L., Pinchera A. Stressful life events and Graves' disease. // Eur J Endocrinol. — 1996 — Vol. 134. — P. 680 — 682.

Coles A., Wing M., Smith S., et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. // Lancet — 1999 — Vol. 354 — P. 1691-1695.

Sato A., Takemura Y., Yamada T., et al. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease. // J Clin Endocrinol Metab — 1999 — Vol. 84. — P. 3602 — 3605.

Rapoport B., Chazenbalk D., Jaume J.C., McLachlan S.M. The thyrotropin (TSH) receptor: Interaction with TSH and autoantibodies. // Endocrine Rev — 1998 — Vol. 19. — P. 673 — 716.

Pichurin P., Pichurina O., Chazenbalk G.D., et al. Immune deviation away from Th1 in interferon-г knockout mice does not enhance TSH receptor antibody production after naked DNA vaccination. // Endocrinology — 2002 — Vol. 143. — P. 1182-1189.

Chazenbalk G.D., McLachlan S.M., Pichurin P., Yan X-M., Rapoport B. A prion-like shift between two conformational forms of a recombinant thyrotropin receptor receptor A-subunit module: Purification and stabilization using chemical chaperones of the form reactive with Graves' autoantibodies. // J Clin Endocrinol Metab — 2001 — Vol. 86. — P. 1287 — 1293.

Metcalfe R., Jordan N., Watson P., et al. Demonstration of immunoglobulin G, A, and E autoantibodies to the human thyrotropin receptor using flow cytometry. // J Clin Endocrinol Metab — 2002 — Vol. 87. — P. 1754-1761.

McIntosh R.S., Tandon N., Pickerill A.P., Davies R., Barnett D., Weetman A.P. IL-2 receptor-positive intrathyroidal lymphocytes in Graves' disease. Analysis of Vб transcript microheterogeneity. // J Immunol — 1993 — Vol. 151. — P. 3884-3893.

Soliman M., Kaplan E., Yanagawa T., Hidaka Y., Fisfalen M-E., DeGroot L.J. T cells recognize multiple epitopes in the human thyrotropin receptor extracellular domain. // J Clin Endocrinol Metab — 1995 — Vol. 80. — P. 905-914.

Ajjan R.A., Kemp E.H., Waterman E.A., et al. Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease. // J Clin Endocrinol Metab — 2000 — Vol. 85. — P. 2020-2027.

Metcalfe R.A., McIntosh R.S., Marelli-Berg F., Lombardi G., Lechler R., Weetman A.P. Detection of CD40 on human thyroid follicular cells: Analysis of expression and function. // J Clin Endocrinol Metab — 1998 — Vol. 83. — P. 1268 — 1274.

Schwartz K.M., Fatourechi V., Ahmed D.D.F., Pond G.R. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): Long-term outcome. // J Clin Endocrinol Metab — 2002 — Vol. 87. — P. 438-446.

Davies T.F., Roti E., Braverman L.E., DeGroot L.J. Controversy-Thyroid stimulating antibodies. // J Clin Endocrinol Metab — 1998 — Vol. 83. — P. 3777-3785.

Costagliola S., Morgenthaler N.G., Hoermann R., et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. // J Clin Endocrinol Metab — 1999 — Vol. 84. — P. 90-97.

Meller J., Jauho A., Hufner M., Gratz S., Becker W. Disseminated thyroid autonomy of Graves' disease: Reevaluation by a second generation TSH-receptor-antibody assay. // Thyroid — 2000 — Vol. 10. — P. 1085-1091.

Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on longterm remission after medical therapy of Graves' disease. // J Clin Endocrinol Metab — 1994 — Vol. 78. — P. 98-102.

Ljunggren J-G., Torring O., Wallin G., et al. Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: Results from a prospective, randomized study. // Thyroid — 1998 — Vol. 8. — P. 653-659.

Duh Q-Y. Thyroidectomy for the treatment of Graves' disease. // Thyroid — 1999 — Vol. 9. — P. 259-261.

Singer P.A., Cooper D.S., Levy E.G., et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. // JAMA — 1995 — Vol. 273. — P. 808 — 812.

Vanderpump M., Ahlquist J., Franklyn J.A., Clayton R.N. on behalf of a working group of the Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. // BMJ — 1996 — Vol. 313. — P. 539-544.

Allahabadia A., Daykin J., Holder R.L., Sheppard M.C., Gough S., Franklyn J.A. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. // J Clin Endocrinol Metab — 2000 — Vol. 85. — P. 1038-1042.

Weetman A.P., Pickerill A.P., Watson P., Chatterjee V.K., Edwards O.M. Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs. The effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. // QJM — 1994 — Vol. 87. — P. 337 — 341.

Maugendre D., Gatel A., Campion L., et al. Antithyroid drugs and Graves' disease — prospective randomised assessment of long-term treatment. // Clin Endocrinol — 1999 — Vol. 50. — P. 127-132.

Hashizume K., Ichikawa K., Sakurai A., et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease: Effects on the level of antibodies to thyroid stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. // N Engl J Med — 1991 — Vol. 324. — P. 947-953.

Rittmaster R.S., Abbot E.C., Douglas R., et al. Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. // J Clin Endocrinol Metab — 1998 — Vol. 83. — P. 814-818.

McIver B., Rae P., Beckett G., Wilkinson E., Gold A., Toft A. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. // N Engl J Med — 1996 — Vol. 334. — P. 220-224.

Tajiri J., Noguchi S., Murakami T., Murakami N. Antithyroid druginduced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. // Arch Int Med — 1990 — Vol. 150. — P. 621-624.

Williams K.V., Nayak S., Becker D., Reyes J., Burmeister L.A. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: What have we learned? // J Clin Endocrinol Metab — 1997 — Vol. 82. — P. 1727- 1733.

Sera N., Ashizawa K., Ando T., et al. Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. // Thyroid — 2000 — Vol. 10. — P. 595-599.

Jarlov A.E., Hegedus L., Kristensen L.O., Nygaard B., Hansen J.M. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? // Clin Endocrinol — 1991 — Vol. 43. — P. 325-329.

Alexander E.K., Larsen P.R. High dose 131I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. // J Clin Endocrinol Metab — 2002 — Vol. 87. — P. 1073-1077.

Farrar J.J., Toft A.D. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: Current issues. // Clin Endocrinol — 1991 — Vol. 35. — P. 207-212.

Kadmon P.M., Noto R.B., Boney C.M., Goodwin G., Gruppuso P.A. Thyroid storm in a child following radioactive iodine (RAI) therapy: A consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication. // J Clin Endocrinol Metab — 2001 — Vol. 86. — P. 1865-1867.

Imseis R.E., Vanmiddlesworth L., Massie J.D., Bush A.J., Vanmiddlesworth N.R. Pretreatment with propylthiouacil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. // J Clin Endocrinol Metab. — 1998 — Vol. 83. — P. 685-687.

Andrade V.A., Gross J.L., Maia L. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: One-year follow-up of a prospective, randomized study. // J Clin Endocrinol Metab. — 2001 — Vol. 86. — P. 3488-3493.

Sabri O., Zimny M., Schulz G., et al. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: The influence of thyrostatic medication. // J Clin Endocrinol Metab — 1999 — Vol. 84. — P. 1229-1233.

Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F., et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. // N Engl J Med — 1998 — Vol. 338. — P. 73-78.

Weetman A.P., Wiersinga W.M. Current management of thyroidassociated ophthalmopathy in Europe: Results of an international survey. // Clin Endocrinol — 1998 — Vol. 49. — P. 21-28.

Ron E., Doody M.M., Becker D.V., et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. // JAMA — 1998 — Vol. 280. — P. 347 — 355.

Franklyn J.A., Maisonneuve P., Sheppard M.C., Betteridge J., Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: A population-based cohort study. // Lancet — 1999 — Vol. 353 — P. 2111 — 2115.

Werga-Kjellman P., Zedenius J., Tallstedt L., Traisk F., Lundell G., Wallin G. Surgical treatment of hyperthyroidism: A ten-year experience. // Thyroid 2001 — Vol. 11. — P. 187-192.

Mandel S.J., Cooper D.S. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. // J Clin Endocrinol Metab — 2001 — Vol. 86. — P. 2354 — 2359.

Karlsson F.A., Axelsson O., Melhus H. Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. // J Clin Endocrinol Metab — 2002 — Vol. 87. — P. 947-948.

Smith C., Thomsett M., Choong C., Rodda C., McIntyre H.D., Cotterill A.M. Congenital thyrotoxicosis in premature infants. // Clin Endocrinol — 2001 — Vol. 54. — P. 371-376.

Laurberg P., Nygaard B., Glinoer D., Grussendort M., Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: Results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. // Eur J Endocrinol — 1998 — Vol. 139. — P. 584-586.

Azizi F., Khoshniat M., Bahrainian M., Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. // J Clin Endocrinol Metab — 2000 — Vol. 85. — P. 3233 — 3238.

Momotani N., Yamashita R., Makino F., et al. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. // Clin Endocrinol — 2000 — Vol. 53. — P. 177-181.

Rivkees S.A., Sklar C., Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. // J Clin Endocrinol Metab — 1998 — Vol. 83. — P. 3767-3776.

Xiao H., Zhuang W., Wang S., et al. Arterial embolization: A novel approach to thyroid ablative therapy for Graves' disease. // J Clin Endocrinol Metab — 2002 — Vol. 87. — P. 3583 — 3589.