

Федеральные клинические
рекомендации по диагностике и
лечению тиреотоксикоза у детей

Москва, 2013 год

Оглавление

1. Методология

2. Определение

3. Диагностика

3.1 Клиническая картина

3.2 Лабораторная диагностика

3.3 Методы определения антител к рецептору ТТГ

3.4 Инструментальные методы диагностики.

4. Лечение

4.1 Общие принципы лечения БГ у детей и подростков

4.2 Медикаментозная терапия

4.3 Хирургическое лечение

4.4 Терапия радиоактивным йодом

5. Особенности лечения БГ в сочетании с ЭОП

6. Субклинический гипертиреоз

1. Методология.

Методы, использованные для сбора доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет. Базовым документом для данных рекомендаций послужили опубликованные в ноябре 2011 года рекомендации Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза «Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists», Thyroid, V.21, N 6, 2011, P.1-54.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой, таблица 1.

Таблица №1.

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств.

Тип оценки		Описание оценки
Сила рекомендаций	1	Сильная рекомендация (за или против): подходит для большинства пациентов в большинстве ситуаций. Результативность во много раз превышает риски (или наоборот)
	2	Слабая рекомендация (за или против): наилучший вариант ведения пациента зависит от обстоятельств и состояния пациента. Эффективность метода и риски сопоставимы или находятся в состоянии неопределенности
Качество обоснования	+++	Высокое качество; доказательная база не является смещенной оценкой, обычно такая рекомендация подтверждается высококачественными рандомизированными исследованиями, которые дают постоянный результат, напрямую применимый в каждом конкретном случае
	++	Среднее качество; рекомендации основаны на исследованиях, имеющих методологические неточности, и / или показывающих непостоянный результат

	+	Низкое качество; описание клинических случаев или несистематичные клинические наблюдения

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Принятые клинические рекомендации («Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists», 2011).
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемой публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

На процессе оценки сказывается и субъективные моменты. Для минимизации возможных ошибок каждое исследование оценивалось, по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Имеющиеся различия обсуждались всей группой экспертов.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы использованные для формулировки рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs): Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке клинических рекомендаций.

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:

- Предварительная версия клинических рекомендаций была разослана независимым экспертам для оценки того, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Полученные замечания и комментарии со стороны практических врачей были учтены в отношении доходчивости изложения материала.
- Предварительная версия клинических рекомендаций была направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для комментариев с точки зрения потенциальных пациентов.
- Все комментарии, полученные от экспертов, были систематизированы и позже обсуждены членами рабочей группы и учтены при подготовке окончательной версии клинических рекомендаций.

Консультации и экспертная оценка:

Последние изменения в данные клинические рекомендации были представлены для обсуждения на совещании (конгрессе).....2013 года. Предварительная версия была опубликована для широкого обсуждения на сайте

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 (1 и 2), качество обоснования (+++, ++, +) и индикаторы доброкачественной практики (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определение.

Гипертиреоз – состояние, обусловленное повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови. Наиболее частой причиной (в 95% случаев) гипертиреоза (тиреотоксикоза) как у детей, так и у взрослых является болезнь Грейвса (БГ). Все известные на сегодня причины гипертиреоза представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Причины повышения уровня тироксина в сыворотке крови

<p>1. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса):</p> <ul style="list-style-type: none">• гипертиреоз, обусловленный выработкой антител к рТТГ (↑↑Т4, ↓↓ТТГ, ↑↑↑ АТ рТТГ)
<p>2. Эндогенный гипертиреоз:</p> <ul style="list-style-type: none">• Болезнь Мак-Кьюна-Олбрайта• Соматические активирующие мутации рТТГ• Функциональная автономия щитовидной железы• Многоузловой токсический зоб
<p>3. ТТГ-зависимый гипертиреоз:</p> <ul style="list-style-type: none">• ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза (↑ Т4, ↑↑↑ТТГ)• Резистентность к тиреоидным гормонам (↑ Т4, ТТГ↑ или в пределах нормы)
<p>4. Тиреотоксикоз без гипертиреоза (↑Т4, ↓ТТГ)</p> <ul style="list-style-type: none">• Хронический аутоиммунный тиреоидит• Подострый тиреоидит (безболевого тиреоидит)• Передозировка препаратов тиреоидных гормонов
<p>5. Повышение уровня β-ХГЧ:</p> <ul style="list-style-type: none">• Беременность• Внематочная беременность• Пузырный занос
<p>6. Повышение тироксин-связывающего глобулина (↑Т4, ТТГ – в пределах нормы):</p> <ul style="list-style-type: none">• Терапия оральными контрацептивами• Беременность

Болезнь Грейвса (болезнь Базедова, диффузный токсический зоб) – системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), клинически проявляется поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (офтальмопатия, поражение сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся тахикардией и др.). Болезнь Грейвса является мультифакториальным заболеванием, при котором генетические особенности иммунного реагирования реализуются на фоне действия факторов окружающей среды. Наряду с этнически ассоциированной генетической предрасположенностью в патогенезе БГ определенное значение придается психосоциальным и средовым факторам.

В России в качестве синонима термина «болезнь Грейвса» традиционно используется термин «диффузный токсический зоб», хотя это не всегда так: с одной стороны, увеличения железы может не быть, с другой – он может быть не диффузным. Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается не всегда и не является обязательным для постановки диагноза. В большинстве случаев наибольшее клиническое значение при болезни Грейвса имеет поражение ЩЖ.

Болезнь Грейвса впервые была описана в 1786 году К. Парри. Первое эффективное лечение – тиреоидэктомия была разработана и в дальнейшем усовершенствована Т. Кохером, за что он был удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии в 1904 году. В 1941 году Хертц и Робертс (Массачусетский госпиталь) и Гамильтон с Лоуренсом (Университет в Беркли, Калифорния) впервые использовали ^{131}I для лечения гипертиреоза. В 1951 году Т. Аствуд впервые показал эффективность тионамидов при гипертиреозе. В США и Англии частота новых случаев БГ варьирует от 30 до 200 случаев на 100 тысяч населения в год. Лица женского пола заболевают БГ в 10–20 раз чаще.

3. Диагностика

3.1 Клиническая картина.

Клиническая картина БГ определяется синдромом тиреотоксикоза, для которого характерны: похудение (часто на фоне повышенного аппетита), потливость, тахикардия и ощущение сердцебиения, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожание рук, иногда и всего тела, общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость. Классическая триада: зоб, тахикардия и экзофтальм, описанная еще К. Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов. В ряде случаев при БГ на первое место могут выходить проявления эндокринной офтальмопатии (выраженный экзофтальм, иногда имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в одну из сторон или вверх, слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век). Наличие у пациента выраженной офтальмопатии позволяет практически безошибочно установить

этиологический диагноз, поскольку среди заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, эндокринная офтальмопатия сочетается только с БГ.

3.2 Лабораторная диагностика.

При наличии характерной клинической картины и подозрении на б.Грейвса показано:

- определение уровня ТТГ высокочувствительным методом (функциональная чувствительность не менее 0,01 мЕд/л), а затем в случае пониженного уровня ТТГ:
- определение уровня свободных T_4 и T_3 : и если хотя бы один из них повышен следует диагностировать манифестный тиреотоксикоз, если они оба (T_4 и T_3) в норме – субклинический тиреотоксикоз.

Таким образом, повышение уровня свободного тироксина (T_4) и/или св. T_3 снижение уровня ТТГ подтверждают наличие тиреотоксикоза.

Кроме того, характерной чертой БГ, является увеличение соотношения общего T_3 к свободному T_3 , вследствие повышенного синтеза T_3 щитовидной железой и стимуляции периферической конверсии T_4 в T_3 .

Патогномоничным методом, позволяющим подтвердить БГ, является:

- определение повышенного уровня АТ-рТТГ.

Этот метод позволяет дифференцировать БГ от заболеваний, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом (тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита, безболевого тиреоидита), не требующих тиреостатической терапии, и от редких неаутоиммунных причин тиреотоксикоза. Доступные тест-системы для определения АТ-рТТГ различаются по своей чувствительности и специфичности, поэтому врач должен быть знаком с методом, используемым в его больнице (лаборатории).

3.3 Методы определения антител к рецептору ТТГ

Для определения АТ-рТТГ у детей (как и у взрослых), используется радиорецепторный или биологический метод. В связи со значительным усовершенствованием этих методов за последние два десятилетия, клиницисту необходимо понимать различия между радиорецепторным и биологическим методами.

1. Радиорецепторный анализ основан на подавлении антителами к рТТГ сыворотки пациента связывания радиоактивного ТТГ с его рецептором. Такие антитела получили название ТВИ (TSH Binding Inhibitory Immunoglobulins - иммуноглобулины, подавляющие связывание ТТГ) или просто АТ-рТТГ (TRAbs).
2. Методы второго поколения с использованием специальных цилиндров или иммуноферментный анализ (ELISA) обладают большей чувстви-

тельностью и специфичностью. Эти методы у детей с нелеченным или недавно диагностированным тиреотоксикозом (как и у взрослых), позволяют выявить АТ-рТТГ у 95% пациентов с болезнью Грейвса, тогда как методы первого поколения (жидкофазный анализ) только у 80%.

При использовании методов первого поколения процент ингибирования менее 10% считается нормальным, 10-15% - промежуточным. В методах второго поколения вытеснение меченого ТТГ из связи с рецептором, калибруется по стандартной кривой, использующей референсные стандарты АТ-рТТГ, при этом единицей измерения является Ед/л. Уровень АТ-рТТГ >1,0 Ед/л считается повышенным. Методы с использованием свиного рецептора ТТГ или рекомбинантного человеческого рецептора ТТГ обладают эквивалентной чувствительностью и специфичностью, тем не менее, необходимо знать, что результаты при использовании различных методик не взаимозаменяемы в количественном отношении.

3. В последние несколько лет замена меченого бычьего ТТГ на меченый М22 с использованием человеческих моноклональных стимулирующих АТ-рТТГ способствовало созданию метода третьего поколения, чувствительность и специфичность которого несколько выше. Так, АТ-рТТГ обнаруживаются у более 99% пациентов с БГ, не получающих лечение. Еще одним плюсом этого метода является его автоматизация и быстрота выполнения.

Исследование уровня АТ-рТТГ с применением биометода необходимо для диагностики БГ в том случае, когда TRAb определяются на верхней границе нормы или отрицательны. В отличие от TRAb, к которым относятся все типы АТ-рТТГ вне зависимости от их активности, методы, определяющие TSI не должны использоваться при подозрении на наличие блокирующих АТ-рТТГ.

Следует помнить, что иногда у пациентов, с исходно нормальным уровнем АТ-рТТГ, через несколько недель после постановки диагноза уровень АТ-рТТГ повышается.

- Повышение уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) или антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) тоже указывает на наличие аутоиммунного поражения щитовидной железы, хотя их специфичность и чувствительность при БГ гораздо ниже и не превышает 70%. Следует помнить о том, что классические антитела (АТ-ТПО и АТ-ТГ) могут обнаруживаться и у здоровых людей без каких-либо заболеваний ЩЖ.

3.4 Инструментальные методы диагностики.

УЗИ щитовидной железы является простым и достаточно информативным методом, позволяющим с высокой точностью определить объем щитовидной железы, ее эхогенность, наличие узлов и особенности кровотока.

Проведение УЗИ щитовидной железы при б.Грейвса примерно в 80% случаев обнаруживает:

- диффузное увеличение ЩЖ, характерное для большинства аутоиммунных заболеваний щитовидной железы;
- снижение эхогенности щитовидной железы;
- усиление кровотока в щитовидной железе.

Диффузное усиление захвата ^{123}I железой при сцинтиграфии и/или значительное усиление кровотока при УЗИ щитовидной железы позволяет отличить истинный гипертиреоз (усиленный захват изотопа) от деструктивного тиреоидита, когда в результате разрушения фолликулов щитовидной железы избыток T_4 выходит в кровяное русло (низкий захват изотопа и гетерогенная эхогенность).

Использование сцинтиграфии необходимо только в случае дифференциальной диагностики, при пограничном уровне АТ-рТТГ или когда требуется быстро установить диагноз. Однако, учитывая достаточно высокую стоимость и нежелательность облучения ребенка (в случае сцинтиграфии), этот метод для диагностики БГ в детской практике должен использоваться во вторую очередь.

4. Лечение

4.1 Общие принципы лечения БГ у детей и подростков

Оптимального способа лечения БГ у детей и подростков (как и у взрослых) на сегодняшний день не существует. Учитывая отсутствие специфической иммунотерапии, направленной на выработку или снижение активности АТ-рТТГ, существующее лечение направлено на блокирование синтеза тиреоидных гормонов тиреостатиками, на удаление щитовидной железы посредством тиреоидэктомии или ее разрушение радиоактивным йодом.

Каждый способ лечения имеет свои преимущества и недостатки в отношении эффективности, ближайших и отдаленных осложнений, времени, необходимого для устранения гипертиреоза и соблюдения условий, необходимых для проведения того или иного способа лечения.

Существует три основных метода лечения БГ как у детей, так и взрослых:

- Медикаментозная терапия антитиреоидными средствами (метимазол, карбимазол, пропилтиоурацил)
- Хирургическое лечение (тиреоидэктомия)
- Терапия радиоактивным йодом (^{131}I)

Лечение детей с БГ значительно отличается в разных учреждениях, у разных специалистов и в разных странах.

В подавляющем большинстве случаев лечение б.Грейвса начинают с терапии антитиреоидными средствами. У детей препаратом выбора служит –

тиамазол (торговые названия препарата: мерказолил, метизол, тирозол, метотирин, тапазол, тикапзол, тимидазол). **1/++**

Тиоамиды обладают несколькими механизмами действия. Основным является предотвращение синтеза гормонов щитовидной железы за счет подавления катализируемых тиреоидной пероксидазой реакций, что тормозит органификацию йода. Кроме того, они блокируют конъюгацию молекул йодотирозинов. Эти препараты не нарушают процесс захвата йода железой. Метимазол является предпочтительным лекарственным средством в США, карбимазол используется в ряде стран за пределами США, например в Великобритании. Карбимазол метаболизируется в метимазол и имеет такую же активность и период полураспада.

Целью лечения является достижение ремиссии заболевания, стойкая нормализация уровней тиреоидных гормонов. Терапия тиамазолом должна продолжаться от 1 до 2 лет, иногда и более. Важно понимать, что стойкая, длительная ремиссия после отмены тиамазола возникает лишь у небольшого числа детей с БГ (около 30%), включая тех, кого лечили многие годы.

Одним из основных преимуществ антитиреоидных препаратов является то, что, в отличие от операции и радиоактивного йода, в случае наступления ремиссии может быть восстановлено нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси.

Если стойкой ремиссии достичь не удастся, должны быть рассмотрены другие методы лечения, а именно: операция или терапия ^{131}I . В последнее десятилетие использование антитиреоидных препаратов у детей становится все более распространенным, а использование радиоioda – менее распространенным, чем это было в 90-е годы прошлого столетия.

1. Тиреоидэктомия должна быть выбрана в случаях, когда:

- медикаментозная терапия не привела к стойкой ремиссии;
- имеются серьезные побочные эффекты при применении медикаментозных средств;
- необходимо радикальное лечение заболевания;
- ребенок слишком мал для терапии ^{131}I ;

при условии, что операция технически может быть проведена хирургом, имеющим опыт проведения тиреоидэктомии у детей. **1/++**.

2. Радиоактивный йод при правильном применении является эффективным средством лечения детей с БГ. Терапии ^{131}I необходимо избегать у очень маленьких детей (младше 5 лет). Терапия ^{131}I вполне допустима у пациентов в возрасте от 5 до 10 лет, если расчетная назначенная активность ^{131}I составляет менее 10 мКи. Возможны ситуации, позволяющие применять ^{131}I терапию и у очень маленьких детей, например развитие серьезных побочных реакций на антитиреоидные средства, недостаток хирургического

опыта, или если пациент не является подходящим кандидатом для операции по каким-либо другим причинам.

4.2 Медикаментозная терапия.

Принципы лечения тиреостатиками, дозы

К анти tireоидным медикаментам относятся: метимазол, карбимазол и пропилтиоурацил. В качестве тиреостатического препарата практически у всех детей необходимо использовать **тиамазол. 1/++**

Тиамазол выпускается в таблетках по 5 или 10 мг и может приниматься 1 раз в день, даже при тяжелом гипертиреозе. Несмотря на то, что многие практикующие врачи дают тиамазол несколько раз в день, многочисленные наблюдения на взрослых пациентах не подтверждают такую необходимость. Доза тиамазола, как правило, составляет 0,2-0,5 мг/кг ежедневно, возможно от 0,1 до 1,0 мг/кг в день.

Обычно начальная доза тиамазола у детей и подростков (в возрасте от 3 до 17 лет) составляет 0,5 мг/кг в день (максимальная суточная доза – 40 мг), разделенная на 2 - 3 приема.

Средние суточные возрастные дозировки тиамазола у детей составляют:

- Дети до 1 года - 1,25 мг/сутки;
- от 1 до 5 лет – 2,5-5,0 мг/сутки;
- от 5 до 10 лет – 5-10 мг/сутки;
- от 10 до 18 лет – 10-20 мг/сутки.

В случае тяжелого клинического и биохимического гипертиреоза, дозы могут быть на 50-100% выше, чем указано выше.

После нормализации уровней гормонов щитовидной железы существуют два стратегических подхода к последующей терапии:

1. монотерапия - последовательное снижение дозы тиреостатика на 30-50% для поддержания эутиреоза (режим «блокируй» или «титрационный» режим).
2. дождавшись нормализации ТТГ, добавить небольшую дозу L-T₄ (режим «блокируй-замещай»).

Преимуществом монотерапии является возможность контроля активности заболевания и использование небольших доз тионамидов. Тем более, что развитие побочных эффектов тиреостатической терапии является дозозависимым. По поводу второго подхода к «поддерживающей терапии» большинство мета-анализов свидетельствуют о более высокой распространенности осложнений при использовании такой схемы, чем при титровании доз и существующей возможности осложнений, связанных с тиамазолом. 1/++

Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение у детей исходной развернутой гемограммы с подсчетом лейкоцитарной формулы, а также печеночного профиля, включая билирубин, трансаминазы и щелочную фосфатазу. 2/+

Когда может быть назначен пропилтиоурацил?

Пропилтиоурацил у детей ассоциируется с недопустимым риском гепатотоксичности, риском развития печеночной недостаточности, может вызывать фульминантный некроз печени, вплоть до летального исхода. Некоторым пациентам, принимавшим пропилтиоурацил, понадобилась трансплантация печени.

Пропилтиоурацил-индуцированные повреждения печени имеют быстрое начало и могут стремительно прогрессировать, при этом биохимический мониторинг функции печени и уровня трансаминаз не являются информативными в оценке риска гепатотоксичности.

Краткий курс **пропилтиоурацила** (под тщательным наблюдением врача) может быть назначен только в двух случаях:

- когда срочная операция (или ^{131}I -терапия) – невозможны;
- имеются серьезные побочные эффекты на тиамазол.

Если пациент имеет не слишком тяжелый гипертиреоз, а операция является спланированным вмешательством, можно ограничиться только бета-блокаторами и 1% раствором йодида калия - 3-7 капель (0,15-0,35 мл) внутрь, 3 раза в сутки в течение 10 дней перед операцией.

Побочные эффекты от применения антитиреоидных препаратов.

Дети и их родители (опекуны) должны быть обязательно проинформированы о возможных побочных эффектах тиреостатиков и о необходимости немедленного прекращения приема препарата и оповещении своего лечащего врача при появлении зудящей сыпи, желтухи, ахолического стула или темной мочи, артралгий, болей в животе, тошноты, усталости, лихорадки или фарингита. 1/+

Данные о видах и частоте побочных эффектов представлены в таблице 3. Общее количество побочных эффектов от антитиреоидных препаратов у детей составляет 6%-35%.

При развитии лихорадки, артралгий, язв на языке, фарингита или выраженного недомогания прием тиреостатиков у детей должен быть немедленно прекращен и определена расширенная лейкоцитограмма. 1/+

Таблица 3.

Возможные побочные эффекты при приеме тиреостатиков.

Побочные эффекты	Частота
<i>Незначительные:</i>	
кожная сыпь	4-6%
артралгии, миалгии	1-5%
гастроинтестинальные проявления	1-5%
<i>Серьезные:</i>	
полиартрит	1-2%
системные васкулиты, артерииты	редко
агранулоцитоз	редко
гепатиты	0,1-0,2% (пропилтиоурацил)
холестаза	Редко (метимазол, карбимазол)

Побочные явления, связанные с *тиамазолом* включают в себя аллергические реакции, сыпь, миалгию и артралгию. Побочные эффекты от тиамазола обычно появляются в течение первых шести месяцев после начала терапии, но могут возникнуть и позже. У детей вероятность рисков появления холестаза и повреждения гепатоцитов меньше, чем у взрослых.

Убедительных данных о распространенности агранулоцитоза у детей нет, его распространённость оценивается как очень низкая. У взрослых агранулоцитоз зависит от доз тиамазола и редко возникает при малых дозах. Когда развивается агранулоцитоз, в 95% случаев это происходит в первые 100 дней терапии.

Если у детей, принимающих *пропилтиоурацил*, появляются анорексия, кожный зуд, сыпь, желтуха, светлоокрашенный стул или потемнение мочи, боли в суставах, боли в правом верхнем квадранте живота или его вздутие, тошнота или выраженное общее недомогание, прием препарата необходимо прекратить и провести функциональные печеночные тесты с оценкой гепатоцеллюлярной сохранности. 1/+

Прием пропилтиоурацила должен быть прекращен, если уровень трансаминаз выше верхней границы нормы в 2-3 раза и не нормализуется в течение недели. После прекращения приема препарата определение билирубина, щелочной фосфатазы и трансаминаз следует проводить еженедельно до тех пор пока не будет доказательств их снижения. Если снижения нет – следует обратиться к гастроэнтерологу и гепатологу.

Лечение аллергических реакций у детей, принимающих тиамазол.

При появлении кожных реакций на терапию тиамазолом необходимо назначение антигистаминной терапии или прекращение приема препарата с последующим проведением оперативного лечения (тиреоидэктомия) или терапия радиоактивным йодом.

В случае тяжелой аллергической реакции на тиреостатики назначение другого антитиреоидного препарата не рекомендуется, так как не менее чем в половине случаев при переводе пациента с тиамазола на пропилтиоурацил аллергические реакции сохраняются, а риски от приема пропилтиоурацила выше, чем риски от операции или радиоактивного йода. Пропилтиоурацил может быть рассмотрен только в качестве краткосрочной терапии гипертиреоза в период подготовки к операции. 1/+

Наблюдение за детьми, принимающими тиамазол.

После начала терапии тиамазолом, исследование функции щитовидной железы (свободный T_4 , общий T_3 , ТТГ) сначала проводятся ежемесячно, а после нормализации T_4 (T_3) каждые 2-4 месяца. В зависимости от степени тяжести гипертиреоза, период нормализации уровня тиреоидных гормонов в крови может занять несколько месяцев. ТТГ сохраняется подавленным (сниженным) достаточно длительное время (несколько месяцев).

Стандартным подходом к наблюдению является измерение лейкоцитарной формулы при лихорадочных заболеваниях и фарингите.

Симптоматическая терапия болезни Грейвса у детей.

У детей с выраженными симптомами тиреотоксикоза (тахикардия, мышечная слабость, тремор, или нейropsychологические изменения), особенно при тахикардии, рекомендуется назначение β -адреноблокаторов (атенолол, пропранолол или метопролол). 1/+

Длительность терапии тиамазолом у детей с болезнью Грейвса.

Если тиамазол выбран в качестве терапии «первой линии» при БГ у детей, длительность его приема должна составлять **от 1 до 2 лет**, после чего его прием прекращается или доза препарата значительно снижается, чтобы оценить, наступила ли ремиссия заболевания. 1/++

Вопрос о том, как максимально долго могут применяться антитиреоидные средства у детей, прежде чем будет рассмотрена терапия радиоактивным йодом или операция, **окончательно не решен**.

Проспективные исследования у взрослых показывают, что если ремиссия не возникает после 12-18 месяцев терапии, при продолжении терапии шанс на ремиссию очень не велик. Однако у детей и подростков, особенно в препубертатном возрасте, заболевание характеризуется более стойким течением, чем у взрослых, и высоким риском рецидива после прекращения тиреостатической терапии. В одном из ретроспективных исследований было выявлено, что после 13-24 месяцев медикаментозной терапии уровень АТ-рТТГ нормализовался у менее чем 20% детей (у большинства взрослых нормализация АТ-рТТГ происходит к 6 месяцу лечения).

Результаты многочисленных исследований у детей свидетельствуют о низком проценте ремиссии БГ (25-30%) после двухгодичной терапии. Средняя продолжительность лечения для достижения **стабильной ремиссии у детей и подростков составляет 3-4 года**. При более продолжительной терапии отмечена более высокая частота ремиссии. 1/++

Таким образом, рекомендации, разработанные для взрослой популяции, не могут быть в полной мере применимы для детей.

Перед отменой тиреостатической терапии желательно определение уровня антител к рецептору ТТГ, так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем АТ-рТТГ. Это положение носит рекомендательный характер, так как независимо от уровня АТ-рТТГ пациенту после отмены тиреостатиков необходимо определять функцию ЩЖ в динамике.

Высокий риск рецидива тиреотоксикоза определяется:

- исходно более тяжелым тиреотоксикозом (при св.Т₄ >3,9 нг/дл (50 пмоль/л);
- высоким уровнем АТ-рТТГ в дебюте заболевания,
- ранним возрастом на момент развития заболевания (моложе 12 лет, особенно у детей, не достигших 5 лет, к моменту манифестации БГ);
- прием тиреостатиков менее чем 2 года;
- большой объем щитовидной железы в дебюте заболевания (более чем в 2,5 раза от верхней границы нормы для соответствующего возраста);
- низкий индекс массы тела;
- принадлежность к европеоидной расе;

Последний фактор выявлен недавно и требует дальнейшего изучения (дети европеоидной расы были моложе и исходно имели более тяжелый тиреотоксикоз).

Предикторами эффективности тиреостатической терапии являются:

- быстрый ответ на терапию - восстановление эутиреоза в течение первых 3-х месяцев лечения;
- снижение АТ-рТТГ к 6 месяцу лечения.

Если ремиссии на консервативной терапии достигнуть не удалось?

Если у детей с болезнью Грейвса, спустя 1–2 года после начала терапии тиамазолом не удастся достигнуть ремиссии заболевания, необходимо рассматривать вопрос о проведении тиреоидэктомии или лечении радиоактивным йодом (в зависимости от возраста ребенка и других обстоятельств). 1/+

В качестве альтернативы, практикующий врач может продолжать использовать тиамазол в течение длительного периода, до тех пор, пока гипертиреоз находится под контролем, и нет побочных эффектов. В отдельных ситуациях, когда невозможно проведение радиойодтерапии или хирургического лечения, может быть продолжено лечение низкими дозами тиамазола, хотя наступление стойкой ремиссии в таких случаях не велико.

Тактика при тиреотоксическом кризе

Используется комбинированный подход, включающий блокаду β -адренорецепторов, терапию антитиреоидными препаратами, неорганическим йодом, глюкокортикостероидами, охлаждение с помощью ацетаминофена и охлаждающих покрывал, регидратацию, искусственную вентиляцию легких и наблюдение в отделении интенсивной терапии.

4.3. Хирургическое лечение

Безусловным преимуществом этого способа лечения является быстрая ликвидация тиреотоксикоза.

Показания к оперативному лечению:

- неэффективность медикаментозной терапии у детей любого возраста;
- единственный метод лечения у маленьких детей (дети младше 5 лет) – при неэффективности медикаментозной терапии;
- зоб большого размера (щитовидная железа > 80 гр.), т.к. в этих случаях реакция на ^{131}I может быть недостаточно выраженной;
- выраженная эндокринная офтальмопатия, при которой терапия ^{131}I противопоказана;
- отказ от терапии радиоактивным йодом.

Подготовка детей с болезнью Грейвса для тиреоидэктомии

У детей с болезнью Грейвса, которым планируется проведение тиреоидэктомии, необходимо прежде всего достичь стойкого эутиреоидного состояния с помощью тиамазола. При подготовке к тиреоидэктомии тиамазол обычно дается на протяжении не менее, чем 1-2 месяца.

Йодид калия (раствор Люголя) традиционно назначается во многих странах непосредственно в предоперационном периоде (с целью уменьшения кровоснабжения щитовидной железы) - за 10 дней до операции по 3-7 капель (0,15-0,35 мл) 3 раза в день или натрия иподат 0,5-1 гр. каждые 3 дня для уменьшения кровоснабжения щитовидной железы. 1/+

Назначение раствора Люголя не является обязательным, поскольку данные о меньшем числе осложнений на фоне такой подготовки по сравнению с операциями без применения йода отсутствуют.

Условия для проведения тиреоидэктомии.

Операция должна проводиться только хирургом с большим опытом операций на щитовидной железе. Операцией выбора в лечении БГ у детей является **тотальная или субтотальная тиреоидэктомия. 1/++**

Процент послеоперационных осложнений в специализированных центрах значительно ниже. В условиях, когда высококвалифицированные детские хирурги отсутствуют, ребенок с БГ, особенно маленькие дети направляются в специализированный центр с большим опытом работы. Оптимальным является наличие многопрофильной команды, которая включает в себя педиатра-эндокринолога, хирурга с большим опытом операций на щитовидной железе и анестезиолога.

Послеоперационные осложнения.

Частота хирургических осложнений у детей при проведении тиреоидэктомии выше, чем у взрослых; у детей младшего возраста выше, чем у детей старшего возраста. Дети младшего возраста подвергаются большему риску возникновения транзиторного гипопаратиреоза, чем подростки или взрослые.

Наиболее частым осложнением хирургического лечения (10-20% случаев) является транзиторная гипокальциемия. В подавляющем большинстве случаев она остается бессимптомной и незамеченной, если не проводить скрининговое определение уровня ионизированного кальция. Вероятность развития стойкого гипопаратиреоза в учреждениях, специализирующихся на хирургическом лечении патологии ЩЖ, после тиреоидэктомии (в случае первой операции на ЩЖ) составляет менее 0,5%.

К более редким осложнениям относится образование келоидного рубца (2,8%), паралич возвратного гортанного нерва (2%), гипопаратиреоз (2%), летальный исход (0,08%). При использовании современных методов анестезии частота осложнений в руках опытного хирурга значительно меньше.

Послеоперационный период.

После оперативного лечения, у большинства пациентов развивается гипотиреоз, требующий пожизненной терапии левотироксином. При неполном удалении щитовидной железы возможен рецидив тиреотоксикоза, поэтому необходимо долговременное наблюдение.

После тиреоидэктомии по поводу б.Грейвса рекомендуется:

- отменить прием антитиреоидных препаратов и β -адреноблокаторов;
- начать прием левотироксина (L-T4) в суточной дозе, соответствующей массе тела пациента (1,7 мкг/кг), и определить уровень ТТГ через 6–8 нед. после операции;
- определить уровень кальция (предпочтительно – ионизированного кальция) и паратгормона и, при необходимости, назначить препараты кальция и витамина Д.

4.4 Терапия радиоактивным йодом

В Российской Федерации этот метод лечения в силу разных причин у детей применяется крайне редко. Наиболее широкую практику терапия радиоактивным йодом получила в США. В связи с тем, что число детей, наблюдающихся в течение многих десятилетий после лечения радиоактивным йодом крайне мало, возможность того, что эти дети впоследствии могут быть более склонны к возникновению опухолей, чем пожилые пациенты обсуждается многими исследователями, демонстрируя, что дети более склонны к пост-радиационному канцерогенезу, чем люди более старшего возраста.

Преимуществами этого вида терапии является простота использования, отсутствие необходимости в тщательном медицинском наблюдении, отсутствии отдаленных побочных эффектов. С осторожностью следует применять терапию радиоактивным йодом у пациентов с выраженной офтальмопатией и совсем не следует ее использовать при большом зобе в связи с низкой эффективностью в таких случаях. Более того, терапию радиойодом с осторожностью следует применять у детей младше 10 лет в связи отсутствием данных об отдаленной безопасности.

Одно из самых длительных исследований о применении радиойода у детей было проведено Read Jr СН и соавт. из Университета Айова, опубликовано в 2004 году. Ретроспективный анализ включал в себя наблюдение за 116 пациентами, которые на момент проведения радиойодтерапии были моложе 20 лет (22% из них – моложе 11 лет). Средний период наблюдения составил 36,2 года. Катамнестические данные были получены у 107 из 116 пациентов. Один пациент умер от тиреотоксикоза как возможного побочного эффекта от лечения радиойода (или диабетического кетоацидоза) спустя 10 дней после лечения, другие - от некроза печени спустя 2 года после операции. Точно известно, что 2 пациента умерли от рака (1 случай рак кишечника и 1 рак молочной железы).

В других наблюдениях (в первую очередь у взрослых пациентов) показано увеличение случаев рака после лечения радиоактивным йодом. Исследование из Финляндии, опубликованное в 2007 году (Metso S и соавт), пред-

ставило данные о 10.552 пациентах получивших радиойодтерапию (57% по поводу б.Грейвса). Относительный риск развития рака составлял 1,22 (при 95% доверительном интервале величина относительного риска варьировала в пределах 1.00-1.53). Риск возникновения рака увеличивается пропорционально увеличению введенной дозы радиойода.

В последнее десятилетие по данным Американской ассоциации тиреоидологов лечение радиоактивным йодом предпочитают около 59% специалистов. Таким образом, применение анти тиреоидных препаратов становится все более распространенным, а использование радиойода – менее распространённым, чем это было в 1990 году.

Подготовка детей к терапии ^{131}I

У детей с выраженным тиреотоксикозом, когда уровень общего $\text{T}_4 > 20$ мкг/дл (260 нмоль/л) или уровень свободного $\text{T}_4 > 5$ нг/дл (60 пмоль/л), перед проведением терапии радиоактивным йодом необходимо назначение тиамазола и β -адреноблокаторов с целью нормализации этих показателей. **2/+**

Частота краткосрочных ухудшений гипертиреоза после предварительного лечения анти тиреоидными средствами не известна, имеются редкие сообщения о появлении у детей с тяжелым гипертиреозом – тиреотоксического криза после получения ^{131}I .

Медикаментозное лечение тиреостатиками прекращается за 3-5 дней до получения ^{131}I . Прием бета-блокаторов продолжается до тех пор, пока уровни общего T_4 и/или свободного T_4 не нормализуются после проведения терапии радиоактивным йодом. Тиреостатики не отменяются у пациентов с тяжелым тиреотоксикозом и/или при зобе большого размера для предотвращения тиреотоксического криза.

Несмотря на то, что некоторые врачи возобновляют лечение анти тиреоидными средствами после терапии ^{131}I (через 7-10 дней после радиоабляции) в детской практике это встречается редко. Уровень гормонов щитовидной железы у детей начинает снижаться в течение первой недели после начала терапии радиоактивным йодом. Анти тиреоидные средства могут осложнить оценку состояния пациента, поскольку оно может быть результатом применения тиамазола, а не терапии ^{131}I .

Применение ^{131}I при терапии болезни Грейвса у детей.

Если в качестве метода лечения БГ у детей выбрана терапия ^{131}I , последний необходимо назначить однократно в дозе, достаточной для достижения стойкого гипотиреоза. **1/++**

Цель ^{131}I -терапии при БГ в том, чтобы вызвать гипотериоз, а не эутиреоз, т.к. активность ^{131}I ниже определенного уровня вызывает частичное облучение ткани щитовидной железы, что повышает риск развития новообразований. Из-за того, что повышенный риск образования узлов и рака ЩЖ, а

также низкие показатели ремиссии связаны с низким уровнем облучения ЩЖ у детей важно вводить ^{131}I более 150 мКи на 1 грамм ткани ЩЖ. У больных с большими железами (50-80 г) может быть необходимо введение более высоких доз ^{131}I (200-300 мКи ^{131}I на грамм).

У пациентов с очень большим зобом существует риск недооценки размера железы и тем самым введение этим пациентам недостаточной дозы радиоактивного йода. Поэтому у пациентов с зобом больше, чем 80 гр. предпочтительнее проведение хирургического лечения.

Методика расчета дозы различается: в некоторых центрах всем детям назначается фиксированная доза - 15 мКи ^{131}I , в других – рассчитывают активность исходя из оценки или прямого измерения размера железы и поглощения ^{123}I .

Для оценки размеров щитовидной железы, особенно большой железы, рекомендуется ультразвуковая эхография. Убедительных данных по сравнению фиксированной и рассчитанной активности у детей нет.

Когда вводят активность >150 мКи ^{131}I на грамм ткани щитовидной железы, частота возникновения гипотиреоза составляют около 95% .

Наблюдение после терапии ^{131}I .

Радиоактивный йод выделяется из организма со слюной, мочой и калом. Значительная радиоактивность сохраняется в щитовидной железе в течение нескольких дней. Поэтому важно, чтобы пациенты и их семьи были в курсе и придерживались рекомендаций по местной радиационной безопасности при терапии ^{131}I . После проведения ^{131}I терапии, T_3 , T_4 и/или свободный T_4 уровни должны измеряться ежемесячно. Уровень ТТГ может длительное время оставаться сниженным.

Гипотиреоз обычно развивается через 2-3 месяца после лечения, после диагностики гипотиреоза немедленно назначается левотироксин.

Побочные эффекты от ^{131}I терапии у детей

Побочные эффекты терапии ^{131}I у детей встречаются редко, если не считать развитие гипотиреоза, который собственно и является целью терапии. Менее 10% детей жалуются на небольшую болезненность над щитовидной железой в течение первой недели после терапии; это можно эффективно лечить с помощью ацетаминофена или нестероидных противовоспалительных препаратов.

На 4-10 день после терапии радиоактивным йодом может повыситься уровень тиреоидных гормонов, вследствие высвобождения ранее синтезированных гормонов из разрушающейся щитовидной железы. На этот период возможно назначение β -адреноблокаторов

Если существует остаточная ткань щитовидной железы у детей после терапии радиоактивным йодом, то существует теоретическая угроза развития рака щитовидной железы в дальнейшем.

Учитывая редкость рака щитовидной железы у детей (1 на 1 000 000) и взрослых (1 на 100.000), а также длительный латентный период, прирост заболеваемости в небольших исследованиях обнаруживаться не будет. Необходимо проведение совместных исследований с участием большого количества пациентов для более надежного определения отдаленного влияния терапии ^{131}I у детей.

Нет никаких свидетельств того, что дети и взрослые, которых лечили от БГ более чем 150 мКи ^{131}I на грамм ткани щитовидной железы имеют повышенный риск развития рака щитовидной железы, прямо относящийся к радиоактивному йоду. Например, в одном из исследований зафиксировано два случая рака щитовидной железы – катамнестическое наблюдение за результатами лечения 602 пациентов младше 20 лет (жители Швеции и США), подвергшихся воздействию ^{131}I , средний срок наблюдения составил 10 летю.

В таблице 4 приводится теоретическое прогнозирование онкологических заболеваний и смертности от рака, связанных с терапией ^{131}I в зависимости от возраста.

5. Принципы лечения болезни Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией.

У пациентов с ЭОП или при наличии факторов риска ее развития необходимо максимально быстро добиться эутиреоидного состояния и стойко его поддерживать. У пациентов с БГ при легкой активной ЭОП и отсутствии факторов риска ее утяжеления терапия тиамазолом, тиреоидэктомия и ^{131}I , являются одинаково допустимыми методами лечения.

У пациентов с БГ и *легкой активной ЭОП* без факторов риска ее утяжеления при планировании терапии радиоактивным йодом необходимо рассмотреть вопрос о параллельном назначении глюкокортикоидов.

Пациентам с БГ при наличии активной ЭОП *средней тяжести или тяжелого течения* в качестве лечения тиреотоксикоза следует назначать терапию тиамазолом, или проводить тиреоидэктомию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Таким образом, все три метода лечения б. Грейвса остаются на сегодняшний день в клинической практике в силу того, что ни один из них не доказал подавляющего преимущества.

В большинстве случаев медикаментозная терапия остается терапией первого выбора у подавляющего большинства детей с БГ. Пациенты, которые в состоянии принимать антитиреоидные препараты, при этом не

имеют осложнений и проблем с режимом приема могут в случае наступления ремиссии восстановить гипоталамо-гипофизарно-тиреоидный гомеостаз.

Целью тиреостатической терапии является достижение иммунологической ремиссии или временное достижение эутиреоза, позволяющее провести радикальное лечение в том возрасте, когда это будет наиболее безопасно и/или лучше переноситься.

Целью терапии радиоактивным йодом или тиреоидэктомии является развитие гипотиреоза с последующей терапией левотироксином, поскольку заместительная терапия гипотиреоза не представляет особой сложности. У некоторых детей и подростков в случае рецидивирующего течения БГ возможен прием небольших доз тиамазола 1 раз в день неопределенно долго (при отсутствии побочных эффектов). С другой стороны, при необходимости длительной терапии высокими дозами тиреостатиков, следует решить вопрос в пользу радикального лечения. **Тиреоидэктомия** (самый старый способ лечения БГ), в случае отсутствия стойкой ремиссии и наличия квалифицированного детского хирурга является радикальным методом лечения данного заболевания.

Терапия **радиоактивным йодом** то же имеет свою «нишу» в лечении БГ, например, у некомплаентных подростков, у детей кто планирует учиться вдали от родителей (например, в колледже). Безусловно, рекомендуется избегать терапию радиоактивным йодом у маленьких детей (младше 5 лет). Более старшим пациентам нуждающимся в абляционной терапии и предпочитающим избегать хирургического вмешательства в связи с определенным стрессом, дискомфортом и последующими рубцами и риском развития послеоперационных осложнений следует применять радиоактивный йод.

Таблица 4.

Теоретическое прогнозирование онкологических заболеваний и смертности от рака, связанных с терапией ^{131}I для лечения гиперфункции щитовидной железы в зависимости от возраста.

Возраст на момент облучения	Общая доза ^{131}I (бэр или рад)		Атрибутивный риск смертности от рака на протяжении жизни На 100,000 на 0,1 Гр или Зв. На 1000,000 на рад или бэр						Риски онкологических заболеваний на протяжении жизни 15 мКи ^{131}I		Относительный риск рака на протяжении жизни На 15 мКи ^{131}I
	на 1 мКи	на 15 мКи	мужчины	женщины	Среднее значение	мужчины	женщины	Среднее значение	Случаи на 100,000	%	
0	11,1	167	1099	1770	1435	110	177	143	23,884	23,9	1,96
1	4,6	69,0	1099	1770	1435	110	177	143	9898	9,9	1,40
5	2,4	36,0	852	1347	1100	85	135	110	3958	3,96	1,16
10	1,45	21,8	712	1104	908	71	110	91	1975	1,97	1,08
15	0,9	13,5	603	914	759	60	91	76	1024	1,02	1,04
20	0,85	12,8	511	762	637	51	76	64	812	0,81	1,03
40	0,85	12,8	377	507	442	38	51	44	564	0,56	1,02
60	0,85	12,8	319	409	364	32	41	36	464	0,46	1,02

Список литературы:

1. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S., Garber J.R. McDougall I.R., Montori V.M., Greenlee M.C., Klein I., Laurberg P., Rivkees S.A., Ross D.S., Sosa J.A., Stan M.N. ATA Guidelines: Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011, V. 21, N 6, 593-630.
2. Smith BR, Sanders J, Furmaniak J. TSH receptor antibodies. *Thyroid*. 2007 Oct;17(10):923-38.
3. Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Aug;21(4):523-8
4. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid*. 1999 Sep;9(9):871-7.
5. Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid*. 1997 Oct;7(5):755-60.
6. Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar; 92(3):797-800.
7. Zophel K, Roggenbuck D, Wunderlich G, Schott M. Continuously increasing sensitivity over three generations of TSH receptor autoantibody assays. *Horm Metab Res*. 2010 Nov;42(12):900-2.
8. Ajjan RA, Weetman AP. Techniques to quantify TSH receptor antibodies. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Aug;4(8):461-8.
9. Smith J, Brown RS. Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication. *Thyroid*. 2007 Nov;17(11):1103-7.
10. Pedersen IB, Handberg A, Knudsen N, Heickendorff L, Laurberg P. Assays for thyroid-stimulating hormone receptor antibodies employing different ligands and ligand partners may have similar sensitivity and specificity but are not interchangeable. *Thyroid*. 2010 Feb;20(2):127-33.
11. Hermsen D, Eckstein A, Schinner S, Willenberg HS, Thiel A, Scherbaum WA, et al. Reproducibility of Elecsys anti-TSHR test results in a lot-to-lot comparison. *Horm Metab Res*. 2010 Apr;42(4):295-7

12. Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. *Autoimmun Rev.* 2010 Dec;10(2):116-22.
13. Glaser NS, Styne DM. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics*, 2008, Mar;121(3): e 481-8.
14. Rahhal SN, Eugster EA. Thyroid stimulating immunoglobulin is often negative in children with Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Nov; 21 (11): 1085-8.
15. Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010:176970.
16. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun; 94(6):1881-2.
17. Brown RS. Disorders of the Thyroid Gland in Infants, Children, and Adolescents. In DeGroot L.J., *Thyroid Disease Manager*, <http://www.thyroidmanager.org>, published by Endocrine Education, Inc, South Dartmouth, MA, USA.
18. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7):3260-7.
19. Kaguelidou F, Carel JC, Leger J. Graves disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res* 2009;71: 310-317.
20. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Jun;64(6):1241-5.
21. Bergman P, Auldism AW, Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2001 Apr;37(2):176-82.
22. Raza J, Hindmarsh PC, Brook CG. Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience. *Acta Paediatr.* 1999 Sep; 88(9):937-41.
23. Hamburger JJ. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 May; 60(5):1019-24.
24. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Leger J. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3817-26.

25. Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, Agosti B, Delbarba A, et al. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocr J*. 2007 Dec;54(5):713-20.
26. Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics*. 2003 Apr; 111(4 Pt 1):745-9.
27. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res*. 1995 Mar;141(3):259-77.
28. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Nov; 83(11):3767-76.
29. Sherman J, Thompson GB, Lteif A, Schwenk WF, 2nd, van Heerden J, Farley DR, et al. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience. *Surgery*. 2006 Dec; 140(6):1056-61; discussion 61-2.