

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИВАННИКОВА ТАТЬЯНА ЕВГЕНЬЕВНА

**«Персонализированная диагностика и лечение синдрома тиреотоксикоза  
у детей»**

3.1.19 – ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

Безлепкина О.Б.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>4-8</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы «Тиреотоксикоз у детей»</b>	<b>9-29</b>
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>30-40</b>
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	
<b>Глава 3. Клиническая характеристика пациентов</b>	<b>41-48</b>
<b>Глава 4. Радикальное лечение диффузного токсического зоба у детей.</b>	<b>49-73</b>
<b>4.1 Хирургическое лечение детей с дтз.</b>	<b>49-62</b>
<b>4.2 Радиойодтерапия при диффузном токсическом зобе у детей.</b>	<b>62-73</b>
<b>Глава 5. Эндокринная офтальмопатия у детей при диффузном токсическом зобе</b>	<b>74-83</b>
<b>5.1 Клинико-лабораторная характеристика</b>	<b>74-76</b>
<b>5.2 Магнитно-резонансная томография орбит при эндокринной офтальмопатии</b>	<b>76-77</b>
<b>Глава 6. Токсический узловой зоб у детей.</b>	<b>84-91</b>
<b>6.1 Клиническая характеристика</b>	<b>84-85</b>
<b>6.2 Лабораторно-инструментальная характеристика</b>	<b>85-88</b>
<b>6.3 Состояние после радикального лечения</b>	<b>88-91</b>
<b>Глава 7. Обсуждение полученных результатов</b>	<b>92-103</b>
<b>Выводы</b>	<b>104-105</b>
<b>Практические рекомендации</b>	<b>106</b>
<b>Список использованной литературы</b>	<b>107-124</b>
<b>Приложение</b>	<b>125-127</b>

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**ТТГ** – тиреотропный гормон

**Т4св.** – свободный тироксин

**Т3св.** – свободный трийодтиронин

**ТРГ** - Тиреотропин-рилизинг-гормон

**рТТГ** – рецептор к тиреотропному гормону

**ТПО** - тиреопероксидаза

**ТГ** – тиреоглобулин

**АТрТТГ** – антитела к рецептору ТТГ

**АТ к ТПО** – антитела к тиреопероксидазе

**АТ к ТГ** – антитела к тиреоглобулину

**ДТЗ** – диффузный токсический зоб

**ЩЖ** – щитовидная железа

**ППТ** – площадь поверхности тела

**ЭОП** – эндокринная офтальмопатия

**РЙТ** – радиойодтерапия

**ТУЗ** – токсический узловой зоб

**МПМ** – медиальная прямая мышца

**НПМ** – нижняя прямая мышца

**ЛПМ** – латеральная прямая мышца

**ВПМ** – верхняя прямая мышца

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы.

Гипертиреоз — патологическое состояние, обусловленное повышенной секрецией гормонов щитовидной железы - тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) (1–3). У детей гипертиреоз чаще всего обусловлен диффузным токсическим зобом (ДТЗ), в общей популяции ДТЗ у детей встречается в 5% случаев (1). Заболеваемость ДТЗ среди детей и подростков составляет 4,58 на 100 000 детского населения, манифестирует заболевание в большинстве случаев в подростковом возрасте, до 15 лет заболеваемость относительно не высокая - от 1 до 2,91 на 100 000 детского населения (1). В Российской Федерации по данным статистической формы №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» заболеваемость гипертиреозом у детей составляет 1,79-2,6 на 100 000 детей (данные за 2015-2021 годы). Ежегодно в Российской Федерации впервые диагностируется 630-850 новых случаев гипертиреоза. Распространенность заболевания за последние 7 лет составила 7,6-9,1 на 100 000 детского населения.

У девочек ДТЗ встречается в 3,4 раза чаще, чем у мальчиков (1). В возрасте до 5 лет заболевание встречается в десять раз реже, при этом соотношение девочек и мальчиков составляет 1,4. Это соотношение заметно увеличивается с возрастом, особенно после 10 лет (1,4).

Существует три основных метода лечения диффузного токсического зоба: консервативное лечение тиреостатическими препаратами, хирургическое лечение, терапия радиоактивным йодом. Каждый из методов лечения имеет свои преимущества и недостатки.

Медикаментозное лечение больных ДТЗ остается терапией первой линии в педиатрической эндокринологической практике. Длительность данной тера-

пии согласно отечественным клиническим рекомендациям у детей должна составлять не менее двух лет (5–7). После 2 лет лечения ремиссия заболевания наблюдается в 20-30 % случаев (8–10). Вероятность ремиссии увеличивается при более продолжительном приеме медикаментозной терапии (9,11).

При неэффективности консервативной терапии встает вопрос о радикальном лечении. Хирургическое лечение обеспечивает высокую эффективность и быстрое излечение от гипертиреоза, однако, тотальная тиреоидэктомия сопряжена с определёнными рисками, включая развитие гипопаратиреоза, возникновение дисфункции голосовых связок (12–14) и поэтому в ряде случаев уступает радиойодтерапии в качестве радикального лечения диффузного токсического зоба (15–17).

Радиоактивный йод (смесь изотопов I130 и I131) впервые начал применяться для лечения болезни Грейвса в середине 40 годов XX века (18). Хотя радиойодтерапия (РЙТ) для лечения детей с ДТЗ в разных странах применяется достаточно широко, в Российской Федерации этот метод лечения использовался до недавнего времени редко. С целью оценки необходимой дозы I131 для проведения РЙТ проводится индивидуальное дозиметрическое планирование, что позволяет увеличить эффективность проведенной процедуры. Относительным противопоказанием к проведению радиойодтерапии является эндокринная офтальмопатия (ЭОП) и большой объем щитовидной железы, при котором сохраняется риск повторного проведения радиойодтерапии.

Визуализировать отек глазодвигательных мышц при выявленной эндокринной офтальмопатии, а также при отсутствии клинических проявлений активности ЭОП ( $CAS < 3$ ), позволяет проведение МРТ орбит.

Вопрос о выборе метода радикального лечения у детей весьма актуален. Изучение преимуществ и недостатков методов радикального лечения диффузного токсического зоба у детей имеет огромное значение, в том числе для раз-

работки алгоритма выбора метода лечения и мониторинга детей разных возрастных групп.

### **Цель работы.**

Оценить эффективность и безопасность оперативного лечения и радиойодтерапии при синдроме тиреотоксикоза у детей.

### **Задачи исследования.**

1. Определить структуру синдрома тиреотоксикоза у детей, направленных на радикальное лечение, проанализировать возрастные и гендерные особенности детей с тиреотоксикозом.
2. Определить главные факторы, влияющие на выбор метода радикального лечения при диффузном токсическом зобе у детей. Проанализировать частоту и характер нежелательных явлений при различных способах радикального лечения.
3. Изучить частоту встречаемости эндокринной офтальмопатии у детей с диффузным токсическим зобом, используя МР-визуализацию орбит.
4. Разработать алгоритм персонализированного выбора метода радикального лечения детей с синдромом тиреотоксикоза.

### **Научная новизна исследования.**

Впервые в Российской Федерации на большой группе детей проведен сравнительный анализ различных методов лечения синдрома тиреотоксикоза. Доказано, что радиойодтерапия является эффективным и безопасным методом лечения диффузного токсического зоба у детей старше 8 лет. Полная ремиссия заболевания достигнута у 93,6% пациентов после проведения первой процедуры и наступает в срок от 1 до 4 месяцев (Me 2,5 [1;4]). Риск рецидива тиреотоксикоза (по данным ROC-анализа) возрастает при объеме щитовидной железы более 55 см<sup>3</sup>.

Впервые проанализирована вероятность нежелательных явлений при проведении различных методов радикального лечения диффузного токсического зоба у детей, достоверно чаще нежелательные явления отмечалось после оперативного лечения, чем после радиойодтерапии ( $p=0,000072$ ).

Впервые в Российской Федерации в качестве инструментального метода диагностики эндокринной офтальмопатии применена МРТ орбит, что позволило диагностировать эндокринную офтальмопатию в низкоактивной стадии у 11% пациентов при отсутствии клинических проявлений активности ЭОП.

### **Практическая значимость.**

Определяющими факторами, влияющими на выбор метода радикального лечения при диффузном токсическом зобе у детей, являются объем щитовидной железы и наличие узловых образований. При наличии узловых образований цитологическое исследование не всегда позволяет исключить злокачественность узла, в связи с чем всем пациентам с узловыми образованиями рекомендовано оперативное лечение.

Разработанный алгоритм позволяет оптимизировать выбор метода радикального лечения при синдроме тиреотоксикоза у детей.

Проведение МРТ орбит позволяет визуализировать отек глазодвигательных мышц при отсутствии клинических проявлений активности ЭОП ( $CAS < 3$ ).

### **Степень статистической значимости**

Статистическая значимость изложенных в настоящем исследовании положений, выводов и рекомендаций подтверждаются тщательным анализом научно-исследовательских работ; применением методов исследования с доказанной эффективностью; применением статистического анализа для обработки полученных данных

### **Апробация работы.**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 20 марта 2023г межкафедральном заседании сотрудников кафедр эндокринологии, диабетологии и диетологии, детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, научных сотрудников клинических и лабораторных подразделений ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты исследования доложены на городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии» (г. Москва, 15.11.2021 г.), II Конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям: «Персонализированный подход в детской эндокринологии» (г.Москва, 30.03.2022г.) и Всероссийской онлайн конференции «Мультидисциплинарный взгляд на заболевания щитовидной железы и репродуктивной системы» (г.Москва, 22.05.2022 г.).

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, в том числе 2 статьи в отечественных журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций.

### **Структура и объем работы.**

Диссертация состоит из оглавления, введения, обзора литературы, четырех глав собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов и списка использованной литературы.

Работа изложена на 127 листах машинописного текста, иллюстрирована 26 рисунками и 19 таблицами.



## ГЛАВА 1.

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: «Синдром тиреотоксикоза у детей»

Гипертиреоз – патологическое состояние, которое характеризуется повышенной секрецией гормонов щитовидной железы. Диффузный токсический зоб является наиболее частой причиной гипертиреоза у детей.

**Эпидемиология.** Заболеваемость диффузным токсическим зобом среди детей и подростков составляет около 4,58 на 100 000 детского населения, в возрасте до 15 лет заболеваемость ниже: от 1 до 2,91 на 100 000 детского населения, заболевание встречается в 3,4 раза чаще у девочек, чем у мальчиков (19). В возрасте до 5 лет ДТЗ манифестирует крайне редко, при этом соотношение девочек и мальчиков составляет 1,4:1. С возрастом это соотношение заметно увеличивается (19,20). В Российской Федерации по данным статистической формы №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» общая заболеваемость гипертиреозом составляет 1,79-2,6 на 100 000 детей, а распространенность – 7,6-9,1 на 100 000 детского населения. Ежегодно в РФ выявляется 630-850 новых случаев гипертиреоза у детей до 18 лет, рисунок 1.

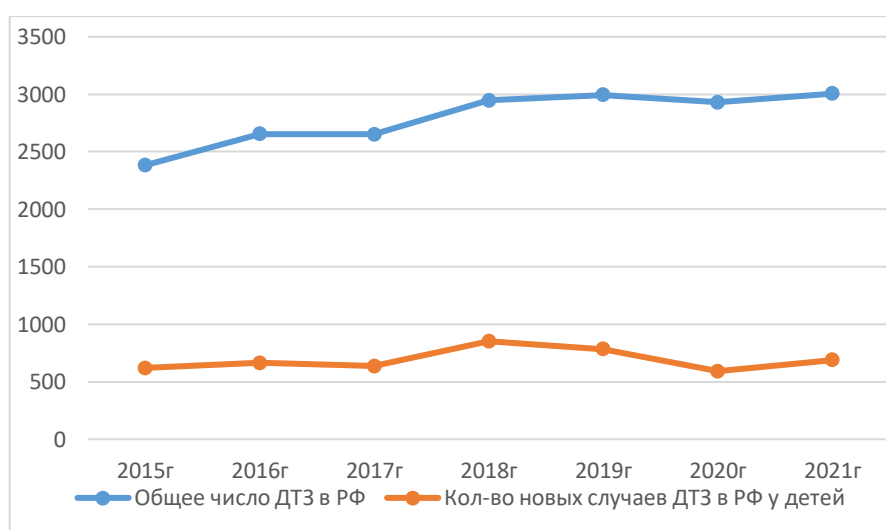


Рис. 1 Заболеваемость и распространенность ДТЗ среди детей в РФ в 2015-2021 годах.

## **Патогенез диффузного токсического зоба.**

Имунопатогенез ДТЗ сложен, АТрТТГ вызывают гиперсекрецию гормонов щитовидной железы, а последние по механизму обратной отрицательной связи снижают секрецию тиреотропного гормона. (10). Они также стимулируют рост щитовидной железы посредством сходной, но не идентичной передачи сигнала. В орбите происходит стимуляция АТрТТГ фибробластов, экспрессирующих рТТГ, что индуцирует выработку гиалуроновой кислоты, потенцируемую перекрестным взаимодействием между рецепторами ТТГ и ИФР-1. Данный процесс сопровождается ретроорбитальным воспалением, изменениями глазодвигательных мышц и отеком окружающих тканей(11). Также стимуляция рТТГ вызывает дифференцировку фибробластов в адипоциты, что приводит к разрастанию жировой ткани в орбите(21). Этиопатогенез ДТЗ до конца не изучен. Генетическая предрасположенность связана с локусом HLA и другими генами, связанными с иммунитетом (например, *CTLA4*, *IL-2RA* и *PTPN22*), и генами, специфичными для щитовидной железы (например, *TG* и *TSHR*) (13, 14, 15). Полиморфизмы *HCP5* связаны с более молодым возрастом манифестации ДТЗ (16, 17).

## **Клиническая картина**

У большинства детей с ДТЗ отмечаются классические признаки гипертиреоза. Первыми жалобами могут быть: тахикардия, увеличение щитовидной железы, диарея или повышенный аппетит с потерей веса. Однако часто отмечаются неспецифические жалобы, такие как астения, нарушения сна, раздражительность, повышенная эмоциональность, тремор, ощущение сердцебиения.

Также при ДТЗ встречаются специфические экстратиреоидные проявления, включая поражение орбит (ЭОП) (8,9,11), изменения кожи (тиреоидная дермопатия) и, редко, поражение кончиков пальцев и аномалии ногтей (тиреоидная акропатия). (21)

Диагностика ДТЗ не вызывает затруднений, когда эти характерные симптомы возникают в сочетании с гипертиреозом и диффузным зобом. Однако у пациентов без явного гипертиреоза или глазных симптомов, а также при наличии узлового зоба ДТЗ необходимо дифференцировать с другими возможными причинами гипертиреоза, такими как токсический узловой зоб.

Токсический узловой зоб (ТУЗ) характеризуется появлением в щитовидной железе (ЩЖ) автономно функционирующих тиреоцитов, что является причиной развития тиреотоксикоза (22). Токсический узловой зоб преимущественно наблюдается у лиц старше 60 лет и составляет до 10% среди всех одноузловых образований (22), тогда как в молодом возрасте встречается значительно реже – 5-7,5% (23).

С наибольшей частотой ТУЗ встречается в йододефицитных регионах: среди всех причин тиреотоксикоза многоузловой токсический зоб (МТЗ) встречается в 58% случаев, а одноузловой токсический зоб в 10% (22). Напротив, в йодобеспеченных регионах МТЗ выявляется всего в 15-30% всех случаев тиреотоксикоза (24).

Дифференцировать ДТЗ и токсический узловой зоб позволяет сцинтиграфия ЩЖ, при которой активно функционирующий узел («горячий узел») накапливает радиофармпрепарат (РФП) а окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии.

В некоторых случаях автономия может носить диффузный характер за счет диссеминации автономно функционирующих участков в ЩЖ. Дополнительным критерием дифференциальной диагностики является отсутствие в сыворотке крови аутоантител к рецептору тиреотропного гормона при ТУЗ в отличие от диффузного токсического зоба.

### **Диагностика**

У всех пациентов с подозрением на гипертиреоз необходимо определять уровни Т4св., Т3св., ТТГ и АТрТТГ в сыворотке крови.

Определение уровня АТрТТГ в сыворотке является специфическим лабораторным маркером для выявления ДТЗ. В то время как антитела к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) при гипертиреозе выявляются не только у пациентов с ДТЗ, а также у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в стадии тиреотоксикоза. Современные анализаторы для определения АТрТТГ обладают высокой чувствительностью и специфичностью и позволяют точно установить этиологию гипертиреоза. (25–29) В то время как ранние анализы АТрТТГ были дорогими и трудоемкими, анализы, разработанные за последние 5–10 лет, сравнимы с анализами антител к ТПО с точки зрения простоты использования и стоимости. (30) Мета-анализ, опубликованный в 2012 г., показал, что объединенные значения чувствительности и специфичности для анализов АТрТТГ третьего поколения составляют 98,3% и 99,2% соответственно (31). Вероятность того, что у пациента имеется ДТЗ, в 1,367–3,420 раз выше, если отмечается высокий титр АТрТТГ. (31)

Ультразвуковое исследование щитовидной железы является неинвазивным, чувствительным и недорогим методом, не оказывающим радиационного облучения. Этот метод широко используется для диагностики как ДТЗ, так и узловых заболеваний щитовидной железы. (32) Сцинтиграфия щитовидной железы для диагностики ДТЗ чаще всего не применяется, наиболее эффективно ее применение при проведении дифференциальной диагностики между ДТЗ и ТУЗ.

Обычно у пациентов с ДТЗ на УЗИ щитовидная железа выглядит диффузно увеличенной и гипоэхогенной в режиме «серой шкалы». (33) По данным исследования, включавшего 426 пациентов с ДТЗ, проведенное УЗИ щитовидной железы позволило поставить правильный диагноз 406 пациентам (95,2%), тогда как сцинтиграфия щитовидной железы позволила установить правильный диагноз 415 пациентам (97,4%) (34). Как и ожидалось, УЗИ было значительно более чувствительным, чем сцинтиграфия щитовидной железы, для выявления узловых образований (которые были обнаружены у 16% па-

циентов с помощью УЗИ по сравнению с 2% пациентов с помощью сцинтиграфии щитовидной железы) (34). По результатам анализа экономической эффективности также предпочтительнее оказалось УЗИ по сравнению со сцинтиграфией щитовидной железы (34).

Ультразвуковая доплерография с цветовым потоком полезна для того, чтобы отличить ДТЗ с узловыми образованиями от неаутоиммунного токсического многоузлового зоба. Узлы у пациентов с ДТЗ имеют нормальную васкуляризацию и повышенную экстранодулярную васкуляризацию, в то время как узлы у пациентов с неаутоиммунным токсическим многоузловым зобом имеют повышенную внутриузловую и перинодулярную васкуляризацию, в то время как экстранодулярная васкуляризация не повышена (35). Однако наиболее достоверным методом для проведения дифференциальной диагностики является проведение сцинтиграфии щитовидной железы.

Исследование васкуляризации щитовидной железы также позволяет отличить ДТЗ от деструктивного тиреоидита как причины тиреотоксикоза. УЗИ щитовидной железы в режиме «серой шкалы» и ультразвуковая доплерография с цветным потоком могут эффективно различать эти два состояния. В щитовидной железе у пациентов с ДТЗ наблюдается повышенная пиковая систолическая скорость кровотока по сравнению с таковой в щитовидной железе у пациентов с тиреоидитом Хашимото (33,36,37).

## **Лечение**

Идеальное лечение ДТЗ характеризуется восстановлением нормальной функции щитовидной железы, отсутствием рецидивов гипертиреоза, предупреждением возникновения или прогрессирования ЭОП. К сожалению, ни одно доступное в настоящее время лечение не соответствует этим критериям; поэтому преимущества и недостатки каждой формы лечения должны быть ясно и объективно представлены пациентам. В настоящее время изучаются различные фармакологические методы лечения ДТЗ, нацеленные на процесс за-

болевания, а также на его экстрагистиреоидные проявления (38). Однако в настоящее время лечение ДТЗ по-прежнему опирается на три подхода, которые использовались в течение нескольких десятилетий: фармакологический лечение тиреостатическими препаратами, радиоiodтерапия и тиреоидэктомия. (39)

### **Медикаментозная терапия**

Тиреостатические препараты тионамидного происхождения, одобренные для применения у пациентов с ДТЗ, включают метимазол, карбимазол (который после всасывания превращается в активную форму метимазола) и пропилтиоурацил. Эти препараты могут оказывать как прямое, так и косвенное (путем нормализации функции щитовидной железы) иммуносупрессивное действие, (40,41) но их основной механизм действия заключается в снижении избыточного синтеза гормонов щитовидной железы путем ингибирования ТПО, тем самым снижая продукцию Т3 и Т4. Текущие рекомендации АТА, ЕТА и ААСЕ указывают, что метимазол следует использовать у всех пациентов, которым начата консервативная терапия (42,43). Пропилтиоурацил в течение многих лет был тиреостатическим препаратом выбора как в США, так и в Южной Америке (44). Однако при его применении возможны выраженные гепатотоксические нежелательные явления, которые могут привести к летальному исходу или потребовать трансплантации печени (45–47). Метимазол используется в большинстве европейских стран и Японии, тогда как карбимазол в основном используется в Великобритании. Исследование, опубликованное в 2010 г., показало, что в период с 1991 по 2008 г. ежегодные назначения метимазола в США увеличились в девять раз, и с 1996 г. этот препарат является наиболее часто назначаемым тиреостатическим препаратом в этом регионе (44).

## **Схемы лечения диффузного токсического зоба у детей.**

Терапия тиреостатическими препаратами может проводиться в соответствии с двумя различными схемами: методом титрования дозы и методом блокируй-замещай (48).

При титровании дозы стартовой суточной дозой тиреостатического препарата является 15–40 мг метимазола (0,5-1 мг/кг в сутки) или эквивалентные дозы других препаратов, а затем дозу препарата постепенно снижают до самой низкой дозы, с помощью которой поддерживают уровень тиреоидных гормонов в пределах референсных значений. При использовании метода блокируй-замещай стандартная доза тиреостатических препаратов (например, 20–30 мг метимазола) применяется вместе с замещающей дозой левотироксина натрия, чтобы избежать гипотиреоза (48). Преимущество подхода «блокируй-замещай», по сравнению с методом титрования дозы, заключается в том, что более высокие дозы применяемых тиреостатических препаратов могут замедлить процесс аутоиммунного заболевания и привести к постоянной ремиссии гипертиреоза. Одно из исследований показало, что добавление левотироксина во время и после лечения низкими дозами метимазола коррелировало со значительным увеличением частоты ремиссий, (49) но последующие рандомизированные клинические испытания не смогли подтвердить это заключение. (50) Систематический обзор, опубликованный в 2010 г., также не выявил каких-либо существенных различий между двумя методами применения тиреостатических препаратов с точки зрения долгосрочной эффективности (48). Терапия тиреостатическими препаратами с использованием метода титрования дозы должна продолжаться минимум в течение 18-24 месяцев, (48) тогда как длительность терапии «блокируй-замещай» тиреостатическими препаратами более 6 месяцев не увеличивает частоту возникновения ремиссии (51). Также недавнее рандомизированное исследование не показало различий в наблюдении при стандартной схеме лечения и схеме «блокируй-замещай», однако больше побочных эффектов отмечалось при схеме «блоки-

руй-замещай»(52). (53) Тем не менее, результаты некоторых исследований утверждают, что длительное медикаментозное лечение в течение 5–10 лет более низкими дозами тиреостатических препаратов может увеличить частоту возникновения ремиссии. (54–56)

Комплаентность пациентов при использовании схемы «блокируй-замещай» может быть снижена из-за необходимости принимать большое количество таблеток в день, за исключением случаев, когда, как в некоторых странах, доступны таблетки метимазола по 20–30 мг.

### **Дополнительная медикаментозная терапия**

Если у пациента отмечается тахикардия, следует назначать терапию бета-адреноблокаторами (пропранолол, атенолол). Можно использовать  $\beta$ -блокаторы и на начальных этапах лечения тиреостатическими препаратами для уменьшения симптомов тиреотоксикоза, таких как тахикардия, (40,57) а введение холестирамина вместе с пропилтиоурацилом ускоряет снижение уровня гормонов щитовидной железы в сыворотке крови (58,59). В японском исследовании сообщалось, что 2-недельное комбинированное лечение тиреостатическими препаратами и препаратами калия йодида в дозе 50 мг/сут сократило время достижения эутиреоза при гипертиреозе, вызванным ДТЗ, хотя частота долгосрочной ремиссии не увеличилась (60). Несколько больниц и учреждений в Японии используют это комбинированное лечение при ДТЗ.

### **Побочные эффекты медикаментозной терапии**

Тиреостатические препараты могут вызвать (обычно незначительные и проходящие) побочные эффекты у некоторых пациентов (40,61). Побочные эффекты чаще наблюдаются на начальных этапах лечения метимазолом, когда могут потребоваться высокие дозы, хотя дозозависимая реакция менее ясна, чем при терапии пропилтиоурацилом (40,61). Наиболее частым побочным эффектом является аллергическая реакция (зуд, крапивница), проявляется примерно в 10% случаев. Такие побочные эффекты как аллергическая реак-



ция можно лечить симптоматически, однако при наличии пузырьков на слизистых оболочках, нужно исключить возникновение синдрома Стивена-Джонсона (злокачественный тип экссудативной эритемы). (62,63)

Наиболее серьезным нежелательным явлением является агранулоцитоз (количество гранулоцитов  $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ); однако это явление наблюдается только у 0,1–0,5% пролеченных пациентов (40,61). В ретроспективном японском исследовании агранулоцитоз чаще встречался у пациентов, получавших начальную дозу метимазола 30 мг (0,81%), чем у пациентов, получавших начальную дозу метимазола 15 мг (0,22%) (64). Рутинный мониторинг уровня гранулоцитов во время лечения не информативен, так как агранулоцитоз развивается внезапно (42).

Основным недостатком терапии тиреостатическими препаратами является высокая частота рецидивов, которая варьируется в разных исследованиях от 30% до 70% (48,65,66). У пациентов, у которых определяется положительный титр к АТрТТГ в конце лечения, риск рецидива выше, (67,68) однако рецидив также может произойти у пациентов, у которых по результатам обследования отмечается отрицательный титр АТрТТГ на фоне терапии тиреостатическими препаратами (65,68).

### **Радикальные методы лечения диффузного токсического зоба у детей.**

В настоящее время есть два метода радикального лечения ДТЗ: хирургическое лечение и радиоiodтерапия. Показаниями для проведения радикального лечения могут быть: развитие побочных явлений тиреостатической терапии (тяжелая нейтропения, нарушение функции печени), рецидивирующее течение заболевания, низкая комплаентность пациентов.

Общая частота ремиссии после 2 лет тиреостатической терапии у детей с ДТЗ составляет 20-30% (68,69). Частота ремиссии увеличивается с увеличением продолжительности лечения. Сообщается о частоте ремиссии, которая составляет 24,1, 31,0 и 43,7% при продолжительности терапии 1,5–2,5, 2,5–5 и

5–6 лет соответственно (69,70). В одном исследовании с продолжительностью лечения 9 лет сообщалось о частоте ремиссии 75% (71).

Продолжительность терапии должна составлять не менее 3 лет и может составлять 5 лет и более. Те пациенты, у которых, с большей вероятностью, наступит ремиссия после прекращения тиреостатической терапии, обычно получают низкие дозы тиреостатических препаратов и имеют неопределяемые уровни АТрТТГ. АТрТТГ снижается в среднем на 90% после 3 лет тиреостатической терапии. Чаще всего рецидив на фоне отмены терапии возникает в течение 12 месяцев (72).

### **Радиойодтерапия**

Применение  $^{131}\text{I}$  является эффективной терапией для пациентов с ДТЗ, так как вызывает постепенный некроз клеток щитовидной железы (73).

РЙТ теоретически можно применять у любого пациента с ДТЗ, однако противопоказаниями являются беременность (и планирование беременности в течение 6 месяцев после РЙТ), период лактации, возраст <5 лет (из-за большего долгосрочного теоретического риска малигнизации) и активная ЭОП, течение которой может ухудшиться после проведения РЙТ. Относительными противопоказаниями являются возраст 5–10 лет, активная ЭОП и большой зоб, который может потребовать повторного лечения. (52)

Побочные эффекты вследствие проведенной радиойодтерапии крайне редко возникают у детей. Однако в течение первой недели после процедуры может наблюдаться умеренная болезненность в области щитовидной железы. (52)

Подобно стабильному (нерадиоактивному) йоду радиоактивный йод поглощается и метаболизируется тиреоцитами и хранится в фолликулах щитовидной железы в составе гормонов. Распад изотопов с испусканием бета-излучения повреждает ДНК тироцитов, что приводит к апоптозу и некрозу тканей. Потеря функциональной ткани щитовидной железы в конечном итоге приводит к гипотиреозу у большинства пациентов, получивших эту терапию

(74). Гипотиреоз является целью при применении РЙТ, поскольку использование низких доз этого изотопа, направленное на достижение эутиреоза, связано с высокой частотой рецидивов гипертиреоза (40). РЙТ можно назначать в фиксированной дозе или в виде расчетных доз, основанных на предполагаемом размере щитовидной железы и поглощении  $^{131}\text{I}$  через 24 часа после введения, которые измеряется при проведении дозиметрического планирования (73). До сих пор не достигнут консенсус относительно того, следует ли использовать фиксированные дозы или рассчитанные дозы. Одним из аргументов в пользу использования фиксированных доз является то, что этот подход не требует ни дополнительных визитов в клинику, ни местного опыта использования сцинтиграфии щитовидной железы для расчета поглощения  $^{131}\text{I}$  (39). По данным британского исследования выявлено, что фиксированные дозы использовали 70% респондентов (74). Использование высоких доз ( $\geq 0,78$  ГБк)  $^{131}\text{I}$  связано с более высоким уровнем успеха при лечении и более ранним достижением излечения, чем при использовании низких доз  $^{131}\text{I}$  ( $\leq 0,56$  ГБк) (75). По данным практических рекомендаций, опубликованных АТА в 2011 г., следует тщательно соблюдать все рекомендации для обеспечения радиационной безопасности близких родственников пациента после РЙТ (76).

Вопрос о том, следует ли проводить радиойодтерапию  $^{131}\text{I}$  после курса лечения тиреостатическими препаратами, является предметом дискуссий. Руководящие принципы АТА и ААСЕ (42) рекомендуют предварительное медикаментозное лечение у пациентов с тяжелым гипертиреозом, сердечно-сосудистыми осложнениями и другими состояниями, повышающими риск, связанный с обострением гипертиреоза (в результате транзиторного деструктивного тиреоидита), которое может возникнуть после РЙТ. В некоторых европейских странах тиреостатические препараты обычно назначают за несколько месяцев до лечения  $^{131}\text{I}$ , чтобы вызвать эутиреоз, и отменяют за 5–7 дней до РЙТ (77). Предварительное лечение тиреостатическими препаратами

может сократить время, необходимое для достижения контроля над симптомами заболевания, так как эффект от РЙТ медленный, а также может предотвратить возможное ухудшение клинических симптомов пациента в результате РЙТ. Предварительное лечение пропилтиоурацилом может увеличивать резистентность щитовидной железы к РЙТ, что менее выражено при применении метимазола (78). Увеличив дозу  $^{131}\text{I}$  возможно увеличить эффективность РЙТ (79).

Эффект РЙТ не является немедленным, и необходимо временное возобновление терапии тиреостатическими препаратами после РЙТ, однако это лечение не влияет на эффективность РЙТ. (80) Карбонат лития, назначаемый одновременно с введением  $^{131}\text{I}$ , позволяет быстро купировать тиреотоксикоз. (81) Однако применение карбоната лития не увеличивает частоту эффективного применения РЙТ (82,83).

В большинстве исследований не удалось продемонстрировать связь между РЙТ и развитием рака, одно исследование в Финляндии показало дозозависимое увеличение заболеваемости несколькими видами рака (особенно раком желудка, почек и молочной железы) (73,84–87). Напротив, крупное британское исследование продемонстрировало общее снижение заболеваемости раком (и смертности от него) у пациентов, получавших  $^{131}\text{I}$ , хотя сообщалось об увеличении заболеваемости раком щитовидной железы и раком тонкой кишки (88). С другой стороны, у взрослых, получавших РЙТ в детстве или подростковом возрасте, не наблюдалось повышения заболеваемости раком, включая рак щитовидной железы. (89) По данным ряда исследований среди пациентов, которым была проведена РЙТ в детском возрасте, не выявлено повышение частоты возникновения злокачественных образований, проблем с репродуктивной функцией при максимальной длительности наблюдения около 40 лет (84,89–91).

РЙТ может вызвать de novo появление или обострение ранее существовавшей ЭОП (92–94) примерно у 15–20% пациентов, (95) дополнительным фак-

тором риска является курение (93). Прогрессирование легкой степени ЭОП после РЙТ часто носит преходящий характер, хотя и не является незначительным с точки зрения пациента; иммуносупрессивное лечение активной стадии ЭОП средней и тяжелой степени необходимо в 5% случаев (92). Прогрессирование ЭОП можно предупредить — у пациентов с ЭОП легкой степени или при ее отсутствии, но имеющих факторы риска, такими как курение или высокие уровни АТрТТГ, связанные с прогрессированием этого осложнения после РЙТ — при применении профилактической терапии глюкокортикостероидами, используя пероральный прием низких доз преднизолона (92,96,97). Ранняя и своевременная коррекция гипотиреоза после РЙТ также необходима для предотвращения возможного прогрессирования ЭОП (98–101).

### **Оперативное лечение**

Тиреоидэктомия является действенным и радикальным методом лечения ДТЗ, но используется реже, чем РЙТ (102–106). Данный вариант лечения предпочтительно применять как радикальный метод лечения для пациентов с ДТЗ моложе 10 лет, для пациентов с относительными противопоказаниями к РЙТ и для пациентов с большим объемом ЩЖ или наличием узловых образований по результатам ультразвукового исследования. Тиреоидэктомия также может быть предложена пациентам, которые отказываются от РЙТ, что является обычным явлением в некоторых азиатских странах. (107) С целью снижения риска рецидива гипертиреоза применяется тотальная тиреоидэктомия, а не субтотальная тиреоидэктомия, послеоперационные осложнения при данных операция одинаковы (102,103).

Согласно зарубежным данным смертность после тиреоидэктомии у детей с ДТЗ крайне низкая (<0,1%). Однако существуют послеоперационные осложнения, в том числе развитие транзиторной гипокальциемии (22,2%) и транзиторного пареза возвратного гортанного нерва (5,4%) (108). Кроме того, перманентный послеоперационный гипопаратиреоз был зарегистрирован у 2,5%

и постоянный парез возвратного гортанного нерва у 0,4% детей с ДТЗ (108). Послеоперационная инфекция, кровотечение и развитие келлоидного рубца встречаются редко. Повреждение наружной ветви верхнего гортанного нерва может произойти после тиреоидэктомии и может незначительно влиять на проекцию голоса (109). Частота осложнений операций на щитовидной железе, включая гипопаратиреоз, паралич возвратного гортанного нерва и раневые инфекции, обратно пропорциональна опыту хирурга и годовому объему тиреоидэктомий (110). Тиреоидэктомия является предпочтительной процедурой, потому что субтотальная тиреоидэктомия несет повышенный риск рецидива гипертиреоза (42,102,103). На основании опроса пациентов проведение тиреоидэктомии не увеличивает частоту осложнений и не оказывает неблагоприятного влияния на послеоперационное качество жизни по сравнению с субтотальной тиреоидэктомией (102–104). Систематический обзор показал, что хирургическое вмешательство более эффективно, чем РЙТ, как радикальное лечение ДТЗ, и что тиреоидэктомия должна быть предпочтительным хирургическим подходом. (106)

Тиреоидэктомия не влияет на естественное течение ЭОП (111). Однако нельзя исключать положительный (косвенный) эффект хирургического вмешательства из-за снижения уровня АТрТТГ в сыворотке крови после тиреоидэктомии (112). Хотя в рандомизированном проспективном исследовании снижение уровня АТрТТГ в сыворотке не предотвратило прогрессирование заболевания глаз у 16 из 191 пациента с легкой степенью ЭОП, за которыми наблюдали в течение 5 лет (113).

### **Сравнение двух радикальных методов лечения ДТЗ**

Вопрос выбора радикального метода лечения остается дискуссионным до сих пор. Каждый случай требует междисциплинарного подхода с участием детского эндокринолога, хирурга и радиолога. Выбор радикального лечения будет включать совместное принятие решения с пациентом и законными представителями с акцентом на преимущества и недостатки каждого вариан-

та. Абсолютные или относительные противопоказания для одного метода по сравнению с другим, такие как беременность или риск послеоперационных осложнений, могут определять выбор лечения, таблица №1.

### **Риск рака щитовидной железы у детей с ДТЗ**

У 2–10% взрослых, перенесших тиреоидэктомию по поводу ДТЗ, при морфологическом исследовании послеоперационного материала выявляют сопутствующий дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) (114). В 80% случаев это случайные микрокарциномы (диаметром <10 мм), отражающие современный детальный гистологический анализ. В некоторых исследованиях частота выявляемого рака щитовидной железы у взрослых пациентов с ДТЗ идентична частоте при проведении оперативного лечения по поводу других доброкачественных заболеваний щитовидной железы (115). Тем не менее, в нескольких исследованиях была обнаружена более высокая частота ДРЩЖ у пациентов с ДТЗ. Капелли и др. обнаружили рак в 6,5% у пациентов с ДТЗ, перенесших тиреоидэктомию, по сравнению с 4,4% у пациентов с одноузловым токсическим зобом, а некоторые исследования показали, что опухоли у взрослых пациентов с ДТЗ могут вести себя более агрессивно (116–119).

Метаанализ 987 пациентов с ДТЗ и ДРЩЖ подтвердил более высокую распространенность неблагоприятных прогностических признаков, но не было различий при анализе персистенции болезни или смертности (120). Несмотря на выявленную подобную связь у взрослых пациентов, данных по этому поводу у пациентов детского возраста с ДТЗ крайне мало.

## Сравнительный анализ двух методов радикального лечения ДТЗ у детей. (108,109,121,122)

Метод лечения	Радиойодтерапия	Оперативное лечение
Общие показания	- рецидив на фоне тиреостатической терапии, - побочные эффекты тиреостатической терапии - низкая комплаентность пациентов	
Показания и противопоказания	<i>Абсолютные противопоказания:</i> - возраст до 5 лет, активная стадия ЭОП - беременность/планирование беременности в течение 6 месяцев после РЙТ <i>Относительные противопоказания:</i> - возраст от 5 до 10 лет - ЭОП - большой объем ЩЖ (риск повторной РЙТ)	<i>Показания:</i> - компрессионный синдром при большом объеме ЩЖ - необходимость быстрого достижения эутиреоза - возраст до 5 лет. <i>Противопоказания:</i> нет (пациенты должны находиться в состоянии эутиреоза на момент оперативного лечения)
Вероятность развития гипотиреоза	увеличивается с увеличением дозы активности РЙТ	100% вероятность достижения гипотиреоза
Лечение	- после предварительной подготовки пациентов - прием $I^{131}$ в виде капсулы или раствора	- хирургическое вмешательство под общим наркозом
Возникновение гипотиреоза	- через несколько недель или месяцев	- сразу после оперативного лечения
Краткосрочные риски лечения	В течение нескольких недель после лечения необходимо соблюдать особые правила	кровотечение, инфекция, образование рубцов
Отсроченные риски лечения	- возможный риск возникновения неоплазии - вероятность сохранения АТрТТГ, которое может привести к развитию фетального или неонатального гипертиреоза у будущих детей	Риск послеоперационных (транзиторных или постоянных) осложнений: гипопаратиреоз и/или парез возвратного гортанного нерва
Риск рака ЩЖ	Сложности дальнейшего наблюдения в динамике за узловыми образованиями (при их наличии)	Возможно проведение морфологического исследования, позволяющего выявить карциному щитовидной железы (при наличии)



Ретроспективный анализ детей с ДТЗ, перенесших тиреоидэктомию в одном североамериканском центре, показал, что у 7 из 32 (22%) был ДРЩЖ (123). У четырех пациентов это было заподозрено по результатам УЗИ и цитологического исследования перед операцией, однако у трех было выявлено случайно. У молодых пациентов с ДТЗ прогноз не хуже, чем у пациентов того же возраста без ДТЗ (124). Пациентам с подозрительными ультразвуковыми результатами должна быть проведена тонкоигольная аспирационная биопсия для цитологического исследования либо сразу выполнена тотальная тиреоидэктомия.

### **Токсический узловой зоб у детей**

Еще одной причиной гипертиреоза у детей является токсический узловой зоб.

Понятие ТУЗ характеризует функцию ЩЖ, при которой стойкая патологическая гиперпродукция тиреоидных гормонов обусловлена формированием в ЩЖ автономно функционирующих участков.

Впервые токсическая аденома щитовидной железы была описана в 1913г американским врачом Генри Стэнли Пламмером. Г. С. Пламмер описал болезнь, которая приводит к наиболее выраженному тиротоксикозу, но, тем не менее, лишена некоторых классических признаков болезни фон Базедова-Грейвса (диффузного токсического зоба) и, очевидно, отличается от него по своей природе.

По мере увеличения степени автономии происходит постепенное снижение уровня ТТГ и возникновение сначала субклинического тиреотоксикоза (снижение уровня ТТГ при нормальном уровне св.Т4 и св.Т3), а затем – манифестного тиреотоксикоза, который проявляется снижением уровня ТТГ и повышением св.Т4 и/или св.Т3.

С целью дифференциальной диагностики применяется сцинтиграфия щитовидной железы, с помощью которой можно судить о функциональной актив-

ности узловых образований. При функциональной автономии щитовидной железы определяется «горячий узел», когда РФП накапливается почти исключительно в области узла и не накапливается в других отделах щитовидной железы.

При сомнительных результатах сцинтиграфии с целью дифференциальной диагностики используется определение уровня АТ к рецепторам ТТГ, при функциональной автономии щитовидной железы их уровень будет отрицательным, также отсутствие эндокринной офтальмопатии будет свидетельствовать в пользу токсической аденомы щитовидной железы.

В настоящий момент существует два типа радикального лечения — хирургическое и радиоiodтерапия. В настоящий момент нет однозначных данных, какое из возможных видов лечения предпочтительнее. При наличии клинических признаков гипертиреоза, всем методам радикального лечения должно предшествовать лечение тиреостатическими препаратами.

## **Эндокринная офтальмопатия у детей**

### ***Этиология***

Эндокринная офтальмопатия – аутоиммунная патология тканей орбиты, ассоциированная с аутоиммунной патологией ЩЖ. У детей встречается редко, по крайней мере, в тяжелой форме. Частота ЭОП у детей при ДТЗ составляет 27–63% и аналогична таковой у взрослых (72,125–130). Соотношение женщин и мужчин составляет 3,3-7,1:1 (128,129,131–133). Промежуток между диагностикой нарушения функции щитовидной железы и появлением глазных симптомов обычно составляет менее 6 месяцев у детей. Как и у взрослых, независимыми факторами риска ЭОП являются курение, повышенный титр АТрТТГ, стресс и высокий уровень Т4св на момент постановки диагноза (134). Тем не менее, даже ЭОП легкой степени тяжести ухудшает качество жизни пациентов из-за косметического дефекта и связанных с ним нарушений зрения (таких как экзофтальм) (135). Два важных вопроса заключаются в

том, влияет ли лечение гипертиреоза на течение ЭОП и какое лечение гипертиреоза является предпочтительным у пациентов с ЭОП от умеренной до тяжелой степени (136).

### ***Клинические проявления***

Чаще всего первоначальными симптомами ЭОП являются: ретракция век (Me 72% [23–91]) и экзофтальм (Me 53% [4–92]). Данные проявления являются наиболее частыми признаками ЭОП у детей с ДТЗ. В большинстве ретроспективных и перекрестных исследований случаи нарушения моторики и дистиреоидная оптическая нейропатия у детей встречаются редко или вовсе не отмечаются. Соответственно, у большинства детей заболевание протекает в легкой степени (5).

### ***Терапия и дальнейшие прогнозы при ЭОП у детей с ДТЗ***

В большинстве ретроспективных и перекрестных исследований у детей с ДТЗ и ЭОП лечение проводилось консервативно (70–100%) из-за легкой степени тяжести заболевания (132,137). Пациентам с лагофтальмом можно предложить применение препаратов искусственной слезы, но при хорошей слезопродукции и отсутствии дисфункции мейбомиевых желез редко требуются глазные капли и мази. При активной форме ЭОП средней и тяжелой степени можно применять терапию противовоспалительными препаратами (например, курс глюкокортикоидов внутривенно) (138).

Часто сообщается об улучшении течения ЭОП после достижения нормализации функции щитовидной железы (5). Небольшое количество пациентов нуждается в хирургическом вмешательстве (коррекция ретракции век и редко - орбитальной декомпрессии). Декомпрессионную операцию рекомендуется проводить после достижения полного формирования лицевой части черепа. Успех операции достигается в таком же количестве случаев, как и у взрослых (139,140).

### ***Лечение заболеваний щитовидной железы при наличии ЭОП***

В целом, ни тиреостатическая терапия, ни тиреоидэктомия не считаются влияющими на ЭОП методами лечения, хотя купирование гипертиреоза с помощью тиреостатических препаратов связано с улучшением состояния ЭОП (141,142). РЙТ может привести к формированию ЭОП de novo или прогрессированию ЭОП, особенно у пациентов, которые курят, однако ухудшение течения ЭОП можно предотвратить с помощью сопутствующего короткого курса перорального приема преднизолона (92–97). Профилактика глюкокортикоидами требуется только при применении РЙТ у пациентов в низкоактивной фазе ЭОП (136). Таким образом, если ЭОП отсутствует или легкой степени, гипертиреоз можно лечить любым методом лечения. У пациентов с активной стадией ЭОП умеренной или тяжелой степени (но не угрожающей зрению) лечение ЭОП должно быть приоритетным, поскольку эффективность лечения (обычно высокие дозы глюкокортикоидов) выше, если ЭОП возникла недавно (101,143,144). Некоторые исследователи предполагают, что эту группу пациентов следует лечить длительно тиреостатическими препаратами (145,146). Другие исследования показывают, что заболевания орбиты и щитовидной железы следует лечить одновременно, используя абляционные подходы: тиреоидэктомию, РЙТ или и то, и другое (147–150).

### ***Прогнозы заболевания***

При лечении ДТЗ важно обсудить различные возможные результаты. Основной целью лечения является достижение эутиреоза. Наиболее благоприятным отдаленным исходом является стойкая функциональная и иммунологическая ремиссия без необходимости в дальнейшей медикаментозной терапии. К сожалению, у многих детей заболевание имеет менее благоприятный исход: отсутствие стойкой ремиссии и стимуляция щитовидной железы с помощью АТрТТГ требуют длительной медикаментозной терапии и возможной радикальной терапии. Эутиреоз достигается длительным приемом тиреостатических препаратов или, после проведенного радикального лечения, заместительной терапией препаратами левотироксина натрия.

Еще одним важным долгосрочным результатом является качество жизни. В недавнем исследовании у молодых людей, у которых в детстве был диагностирован ДТЗ и проводилось соответствующее лечение, было обнаружено, что качество жизни ниже, чем у здоровых людей, особенно в психосоциальной сфере. Хотя требуются дополнительные исследования по этой теме, они подчеркивают необходимость дополнительной поддержки детей с ДТЗ как в школе, так и с психологической точки зрения (152).

## ГЛАВА 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализирована архивная база данных пациентов с гипертиреозом, которым проведено радикальное лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее ЭНЦ), младше 18 лет в период с 2016 по 2019 годы. Дополнительный набор пациентов проходил в период с 2019 по 2021 гг. Способ формирования выборки – сплошной.

**Дизайн исследования:** сравнительное исследование с ретроспективным и проспективным компонентом

**Критерии включения:** возраст от 0 до 18 лет, наличие гипертиреоза с проведением радикального лечения.

**Критерии исключения:** несогласие пациента и/или законного представителя на участие в исследовании.

Репрезентативность выборки обеспечивалась большим объемом обследованных пациентов с учетом распределения по возрасту и полу.

Всего в исследование было включено 199 детей с диагнозом «гипертиреоз» от 4,9 лет до 17,9 лет, медиана возраста детей на момент обследования составляла 14,3 [12,2;16,4] лет, медиана возраста диагностики гипертиреоза 11,0 [8,2;13,4] лет. Среди обследованных детей девочек было в 5 раз больше, чем мальчиков (167 девочек и 32 мальчика). На рисунке 2 представлен дизайн и этапы проведения исследования.

После обследования и дифференциальной диагностики у 178 детей был диагностирован диффузный токсический зоб (151 девочка и 27 мальчиков) и у 21 - токсический узловой зоб (16 девочек и 5 мальчиков). В таблице №2 приведены основные характеристики включенных в исследование пациентов. Возраст манифестации и постановки диагноза устанавливался при сборе

анамнеза, на основании времени возникновения симптоматики и первичного обращения к детскому эндокринологу.

В дальнейшем, в зависимости от диагноза и проведенного метода лечения пациенты, направленные на радикальное лечение, были разделены на 2 группы:

**1 группу** составили дети с диффузным токсическим зобом (n=178):

- **Подгруппа 1 А-** дети, которым проведено оперативное лечение (n=79)
- **Подгруппа 1 Б** - дети, которым проведена радиойодтерапия (n=99)
- **Подгруппа 1 В** – мальчики, которым проведено радикальное лечение (n=27)
- **Подгруппа 1 Г** – девочки, которым проведено радикальное лечение (n=151)

**2 группу** составили дети с токсическим узловым зобом (n=21):

- **Подгруппа 1 А-** дети, которым проведено оперативное лечение (n=19)
- **Подгруппа 1 Б** - дети, которым проведена радиойодтерапия (n=2)
- **Подгруппа 2 В** – мальчики, которым проведено радикальное лечение (n=5)
- **Подгруппа 2 Г** – девочки, которым проведено радикальное лечение (n=16)

Как видно из таблицы, возраст детей с ТУЗ в момент манифестации заболевания был статистически значимо больше, чем у детей с ДТЗ ( $p=0,000015$ ), возраст же радикального лечения статистически значимо не различался. Уровни ТТГ в дебюте заболевания у детей с ДТЗ и ТУЗ не различались, в отличие от уровней свободных  $T_3$  и  $T_4$ , которые были статистически значимо выше у детей с ДТЗ.

**Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.**

Параметр	Диффузный токсический зоб n=178	Токсический узловой зоб n=21	p
<b>Возраст, лет</b>			
на момент манифестации заболевания	9,5 [5,6; 13,3]	13,4 [11,5;14,7]	<b>0,000015</b>
на момент первичного обследования по месту жительства	9,7 [5,8; 12,9]	13,5 [11,5;14,9]	<b>0,0007</b>
на момент радикального лечения	14,3 [12,1;16,6]	14,8 [13,1;15,5]	0,316
<b>девочки/мальчики</b>	151/27	16/5	0,30
<b>объем ЩЖ, см<sup>3</sup></b>			
при манифестации	18,6 [13,0;27,1]	16,3 [9,8;24,0]	0,127
на момент радикального лечения	38,2 [25,6;63,1]	14,4 [10,8;22,7]	<b>&lt;0,005</b>
<b>уровни гормонов в дебюте заболевания:</b>			
ТТГ, мкМЕ/мл	0,01 [0,003;0,03]	0,01 [0,003;0,03]	0,696
св. Т <sub>4</sub> , пмоль/л	43,0 [29,0;55,2]	14,97 [13,0;20,0]	<b>&lt;0,005</b>
св. Т <sub>3</sub> , пмоль/л	20,7 [11,0;30,6]	6,96 [6,03;8,26]	<b>0,000001</b>
Длительность медикаментозной терапии, лет	3,1 [1,9;4,4]	0,34 [0,2;1,1]	<b>&lt;0,005</b>

**Примечания:** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Для сравнения групп использовался критерий Манна-Уитни (для количественных признаков), Хи-квадрат (для качественных признаков).



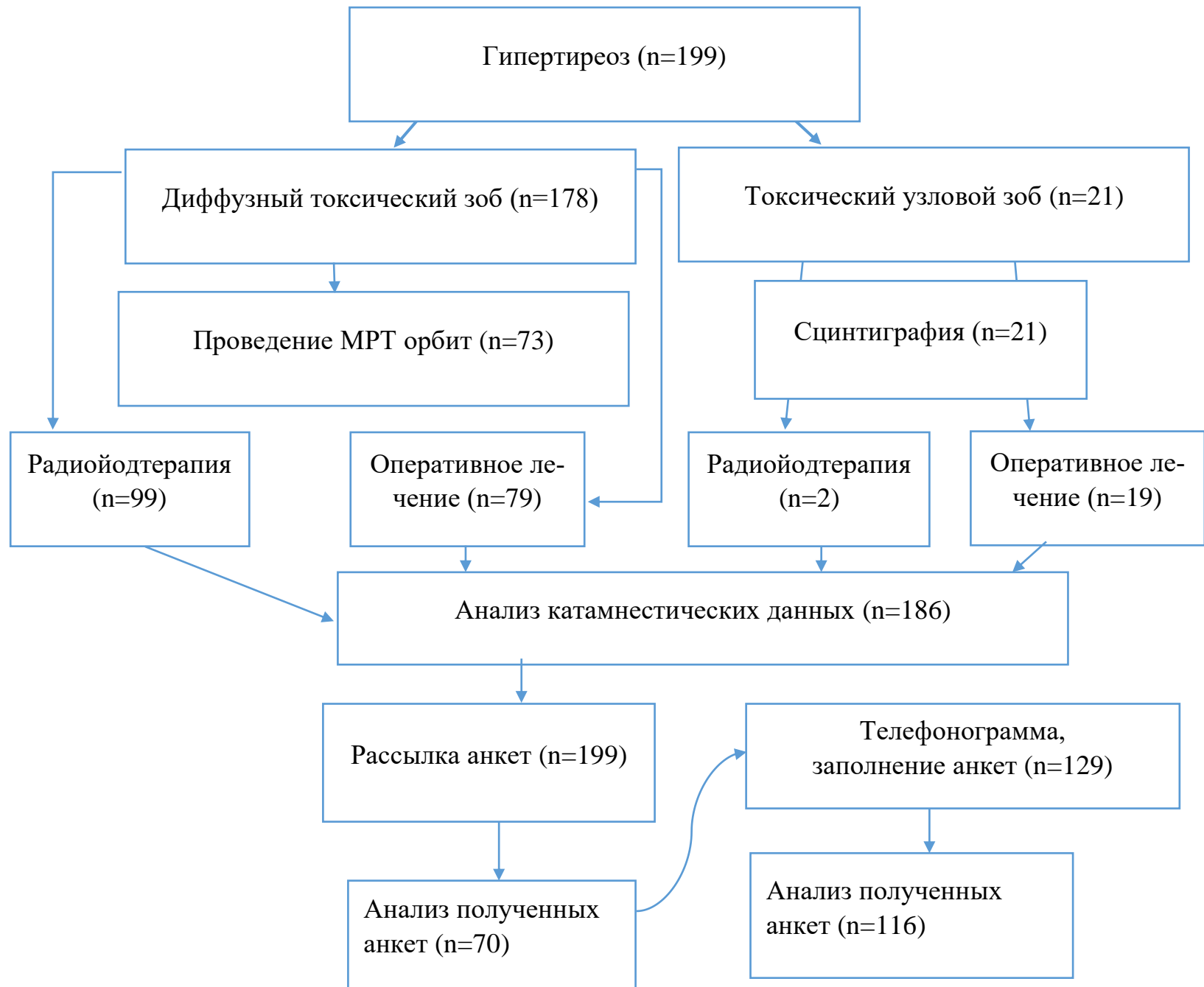


Рис.2 Дизайн проведения исследования

## **Методы исследования:**

Все включенные в исследование пациенты обследовались по единой схеме, включающей стандартные методы обследования (сбор жалоб, данных анамнеза, клинико-лабораторное обследование) и специальные инструментальные методы обследования.

### **Стандартные методы обследования.**

1. Сбор анамнеза жизни и заболевания, семейного анамнеза.
2. Возраст пациента с точностью до десятых рассчитывался с помощью программы Auhology Ver. 1.0 b17
3. Исследование гормонов в сыворотке крови проводилось в лаборатории гормонального анализа ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующая лабораторией Никанкина Л.В.). Лабораторные исследования были выполнены на автоматическом иммунохемилюминисцентном анализаторе ARCHITECT i2000sr (АВБОТТ). С целью сравнения лабораторных данных выполненных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и по месту жительства проводился пересчет уровней ТТГ, св.Т4 и св.Т3 в пмоль/л с помощью калькулятора пересчёта единиц измерения анализов: [https://www.slimhauz.ru/stoimost/analizy/kalkulyator\\_analizov](https://www.slimhauz.ru/stoimost/analizy/kalkulyator_analizov).

Референсные интервалы в зависимости от возраста, используемые в работе:

ТТГ (мМЕ/мл):

1-6 лет: 0,64-5,76

6-9 лет: 0,51-4,82

9-11 лет: 0,51-4,82

11-15 лет: 0,53-5,27

15-18 лет: 0,43-4,2

Т4св. (пмоль/л):

1-5 лет: 11,5-20,4

6-11 лет: 11,2-18,6

11-15 лет: 10,0-17,7

15-18 лет: 10,1-17,9

ТЗСВ. (пмоль/л):

1-5 лет: 3,8-7,2

6-11 лет: 4,1-7,1

11-15 лет: 3,1-6,6

15-18 лет: 2,8-6,3

4. **Исследование АТрТТГ** в сыворотке крови проводилось в лаборатории гормонального анализа ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующая лабораторией Никанкина Л.В.). Лабораторные исследования были выполнены радиорецепторным методом на анализаторе Codos.

Референсные интервалы АТрТТГ (мкМЕ/мл): 0-1,75.

5. **УЗИ щитовидной железы** проводилось на аппарате Toshiba Aplio 500, линейным датчиком PLT-1204BX с диапазоном частот: 7-18 МГц. Исследование выполнялось в стандартном положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой и подложенным под плечи валиком. Сканирование щитовидной железы осуществлялось в В-режиме и с применением режима цветового доплеровского картирования (ЦДК). Производилось измерение трех размеров обеих долей ЩЖ (длина, ширина и передне-задний размер), объем ЩЖ вычислялся по формуле J. Brunn (1981 г.) [ширина правой доли (см) x длина правой доли (см) x толщина правой доли (см) + ширина левой доли (см) x длина левой доли (см) x толщина левой доли (см)] x 0,479. Оценивалась структура ЩЖ, степень эхогенности, васкуляризация, наличие узловых образований (заведующая отделением ультразвуковой диагностики – к.м.н. Т.В. Солдатова).

**Специальные методы обследования.**

6. **Магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит** была выполнена 73 пациентам, 146 глаз. МРТ проводилась на аппарате Optima MR450w 1.5 T (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, USA) с использованием головной 24-канальной радиочастотной катушки. Исследование пациентов выпол-

нялось в положении лежа на спине, с закрытыми глазами. Использовались импульсные последовательности T1-взвешенные изображения (ВИ), T2-ВИ, T2 с подавлением сигнала от жировой ткани (short tau inversion recovery, STIR). МРТ орбит выполнялась в стандартных плоскостях – аксиальной, корональной и сагиттальной с толщиной среза 3-4 мм. Аксиальная и сагиттальная плоскости выставлялись параллельно зрительным нервам, корональная плоскость выставлялась перпендикулярно зрительным нервам.

Стандартный протокол МРТ орбит включал:

T1-ВИ в аксиальной плоскости,

T2-ВИ в аксиальной плоскости,

T2-ВИ в корональной плоскости,

T2-STIR в корональной плоскости,

T2-ВИ в сагиттальной плоскости,

SIR рассчитывали на STIR-изображении при помощи программного обеспечения Synedra View Personal версия 1.1.0 (Австрия). (врач лучевой диагностики Бабаева Д.М.) Сигнальные характеристики от височной мышцы соответствующей стороны орбиты были выбраны в качестве стандарта благодаря ее структурному и анатомическому сходству с ЭОМ. Используя круговую и очерченную зону интереса данной программы, настраиваемую вручную меньшим диаметром по сравнению с размером исследуемой мышцы, получили максимальные, минимальные и средние значения SIR от медиальной прямой (МПМ), нижней прямой (НПМ), верхней прямой (ВПМ), латеральной прямой (ЛПМ) мышц, верхней косой мышцы и обеих височных мышц. SIR определялось пропорциональным соотношением ИС от интересующей мышцы к ИС от прилегающей височной мышцы.

**6. Сцинтиграфия щитовидной железы** проводилась в отделе радионуклидной диагностики и терапии, осуществлялась на гамма-камерах ОФЭКТ Discovery NM630 и ОФЭКТ-КТ Discovery NM/CT670 (заведующий отделением радионуклидной диагностики - М.В. Дегтярев) ФГБУ «НМИЦ эндокрино-

логии» Минздрава России с применением  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата. Необходимая для исследования дозировка радиофармпрепарата (РФП) рассчитывалась индивидуально с помощью карты доз (Dosage Card), разработанной Европейской ассоциацией ядерной медицины в [МБк] ([https://www.eanm.org/content-anm/uploads/2017/01/EANM\\_Dosage\\_Card\\_040214.pdf](https://www.eanm.org/content-anm/uploads/2017/01/EANM_Dosage_Card_040214.pdf)). Статическая сцинтиграфия проводилась через 15–20 мин после внутривенного введения РФП в положении пациента лежа на спине, детектор гамма-камеры располагался максимально близко над шейей. Время исследования 10 мин. Затем врачом-радиологом на рабочей станции Xeleris (GE) проводилась интерпретация полученного изображения и расчёт индекса захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата ЩЖ.

**7. Дозиметрическое планирование** проводилось по назначению врача-радиолога на системе ОФЭКТ Discovery NM630 (медицинский физик - А.А. Трухин) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с введением трейсерной активности  $^{131}\text{I}$ -йода, активностью от 5 до 10 МБк (Патент на изобретение № 2722568). Сцинтиграфия проводилась на 2 час в режиме «Всё тело» и 24 час «Статика». В рамках процедуры определялся индекс захвата  $^{131}\text{I}$ -йода на 24 час после введения трейсерной активности [%], уточнялся объём долей щитовидной железы по сцинтиграфическим признакам по формуле  $0,163 \times (0,785 \times \text{ширина правой доли (см)} \times \text{длина правой доли (см)})^{3/2}$ , рассчитывалась мощность поглощенной дозы в щитовидной железе на 24 час [Гр/ч] при введении планируемой терапевтической абляционной активности.

**Сбор катamnестических данных** проводился на основании разработанных анкет (разработаны анкеты с вопросами для оценки длительности нежелательных явлений, развившихся после радикального лечения, доз заместительной терапии, течения ЭОП), которые были разосланы всем 199 пациентам (приложение 1 и 2). Письменные ответы были получены от 70 пациентов (35,2%). Получение информации от оставшихся пациентов осуществлялось

путем телефонного разговора с последующим заполнением анкет. Таким образом, катamnестические данные были получены от 186 пациентов (93,5%).

В таблице №3 представлено общее число проведенных исследований.

Таблица №3.

**Общее число проведенных в ЭНЦ исследований пациентам с гипертиреозом.**

Исследования	Диффузный токсический зоб		Токсический узловой зоб		Всего
	Оперативное лечение (n=79)	РЙТ (n=99)	Оперативное лечение (n=19)	РЙТ (n=2)	
ТТГ	136	166	38	2	342
T <sub>4</sub> св.	133	161	38	2	334
T <sub>3</sub> св.	106	131	38	2	277
АТрТТГ	89	127	35	2	253
УЗИ ЩЖ	125	147	38	2	312
Сцинтиграфия ЩЖ	0	99	19	2	120
Дозиметрическое планирование	0	103	0	0	103
МРТ орбит	30	43	0	0	73
Общеклинический анализ крови	117	141	38	2	298
Биохимический анализ крови	123	148	38	2	311
ЭКГ	158	198	38	2	396
Консультация офтальмолога	109	142	0	0	251
<b>Всего</b>	<b>1126</b>	<b>1606</b>	<b>320</b>	<b>18</b>	<b>3070</b>

**Хирургическое лечение** проводилось в детском хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением Бровин Д.Н.). Пациентам с ДТЗ проводилась тотальная тиреоидэктомия, за исключе-

нием случаев, когда во время оперативного лечения был выявлен парез возвратного гортанного нерва, тогда была проведена гемитиреоидэктомия (n=3). 51 пациенту с ДТЗ проводилось оперативное лечение под контролем нейромониторинга. При ТУЗ всем пациентам проводилась гемитиреоидэктомия.

**Радиойодтерапия** проводилась в блоке «Активных палат» отдела радионуклидной диагностики и терапии. Лечению предшествовал консилиум с целью назначения терапевтической активности с участием врачей-радиологов, врачей-детских эндокринологов, врачей-онкологов, медицинских физиков. Во внимание принимались анамнез заболевания, гормональный профиль пациента, индекс захвата  $^{131}\text{I}$ , удельный индекс захвата  $^{99\text{mTc}}$ -пертехнетата, реакция на снижение дозировки тиреостатика, наличие ЭОП, наличие противопоказаний к лечению.

Назначенная активность  $^{131}\text{I}$  вводилась перорально как в жидком, так и в инкапсулированном виде, в зависимости от желания пациента, погрешность фасовки составляет 4,2%. Питание в стационаре состояло из лечебного стола с минимальным содержанием йода.

### **Статистическая обработка**

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2010, PSPP и статистического пакета STATISTICA (StatSoft, США). При анализе данных использовались следующие параметры изучаемых признаков: для описания количественных признаков – медиана [Me], нижний и верхний квартили [Q1; Q3]; для описания качественных признаков – абсолютные и относительные частоты (n, %).

Для сравнения групп использовались метод Краскела-Уоллиса и критерий Манна-Уитни (для количественных признаков), точный критерий Фишера и Хи-квадрат (для качественных признаков). Пороговым уровнем статистической значимости  $p$  считали 0,05, в случае множественных сравнений исполь-

зовалась поправка Бонферрони. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%). Доверительный интервал для биномиальных пропорций (частот) рассчитывался методом Агрести – Коулла. Доверительные интервалы (95% ДИ) представлены в виде интервала частот (%;%).

Взаимосвязь между двумя показателями оценивалась с использованием корреляционного анализа методом Спирмена. Для всех статистических методов значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Для оценки риска неэффективности РИТ в зависимости от объема щитовидной железы использовалось построение ROC-кривой в программе PSPP.

### **Этическая экспертиза**

Локальным Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, согласно протоколу № 17 Заседания Комитета от 23.10.2019, постановлено, что планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе Института Детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».



# РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

### 3.1. Общая характеристика детей с гипертиреозом.

Всего в исследование было включено 199 пациентов, направленных в Институт детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с диагнозом «тиреотоксикоз» для проведения радикального лечения.

Медиана возраста обследованных детей с гипертиреозом составляла 14,3 [12,2;16,4] лет (от 4,9 лет до 17,9 лет), среди пациентов преобладали девочки, их было в 5 раз больше, чем мальчиков. Возраст манифестации заболевания, постановки диагноза у мальчиков и девочек не различался. В таблице №4 представлены основные характеристики детей, включенных в исследование, ни по одному из анализируемых показателей достоверных различий в зависимости от пола получено не было.

**После обследования и дифференциальной диагностики** у 89,4% детей (n=178) был диагностирован диффузный токсический зоб (151 девочка и 27 мальчиков), а у 10,6% детей (n=21) – токсический узловой зоб (16 девочек и 5 мальчиков).

Дифференциальная диагностика включала в себя данные ультразвукового исследования, анализ данных об уровне антител к рецептору ТТГ. У пациентов с отрицательным титром АТрТТГ и наличием узлового образования проводилась сцинтиграфия щитовидной железы.

Пациенты с ТУЗ на момент постановки диагноза были статистически значительно старше детей с ДТЗ (13,4 [11,5;14,7] лет против 9,7 [5,8; 12,9] лет,  $p=0,000015$ ), возраст же радикального лечения статистически значительно не различался. Уровни ТТГ в дебюте заболевания у детей с ДТЗ и ТУЗ не различались, в отличие от уровней свободных  $T_3$  и  $T_4$ , которые были статистически значительно выше у детей с ДТЗ, таблица №2.

Таблица №4 Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика детей с гипертиреозом.

Показатель	общая группа (n=199)	девочки (n=167)	мальчики (n=32)	p
<b>Возраст, лет</b>				
манифестации гипертиреоза	10,8 [8,2;13,4]	11,0 [8,2;13,3]	10,5 [8,2;13,7]	0,94
постановки диагноза	11,0 [8,2;13,4]	10,5 [7,9;13,2]	10,5 [9,1;13,3]	0,98
<b>Показатели в дебюте заболевания</b>				
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	18,2[12,3;29,2]	20,0 [12,7;28,7]	14,4 [7,3;32,0]	0,107
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	0,01[0,003;0,03]	0,01[0,003;0,03]	0,02[0,005;0,04]	0,391
Уровень св. Т <sub>4</sub> , пмоль/л	43,0 [29,0;55,2]	41,9 [26,7;56,0]	45,9 [29,0;84,8]	0,279
Уровень св.Т <sub>3</sub> , пмоль/л	20,7 [11,0;30,6]	13,9 [9,4;30,0]	16,4 [13,4;31,6]	0,413
Длительность медикаментозной терапии, лет	3,0 [1,7;4,4]	3,5 [2,1;4,9]	3,4 [1,9;6,3]	0,89
<b>Данные на момент обследования в Центре</b>				
Возраст, лет	14,3 [12,2;16,4]	14,3 [12,4;16,4]	15,1 [11,6;17,1]	0,743
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	0,02[0,002;0,394]	0,06[0,003;1,73]	0,03[0,002;1,79]	0,654
Уровень св. Т <sub>4</sub> , пмоль/л	12,2 [9,7;15,3]	12,2 [9,5;16,8]	12,0 [10,5;15,0]	0,945
Уровень св.Т <sub>3</sub> , пмоль/л	6,1 [5,3;7,1]	5,8 [4,5;8,2]	5,8 [5,0;7,2]	0,891
АТрТТГ, МЕ/мл	10,9 [7,2;20,9]	9,7 [3,1;23,2]	11,3 [4,3;20,1]	0,833
объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	35,2 [12,5; 65,7]	33,7 [22,3;56,0]	36,7 [19,6;52,7]	0,870

**Примечание:** Ме [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,004$ .

**После окончательной постановки диагноза** комиссионно решался вопрос о выборе метода радикального лечения - оперативное лечение или радиойодтерапия. Основными параметрами, влияющими на выбор радикального лечения, были возраст ребенка, объём щитовидной железы, наличие узловых образований, выраженность ЭОП, обязательно учитывалось мнение родителей.

### **3.2. Клиническая характеристика группы детей с ДТЗ.**

В группу детей с ДТЗ вошли 178 пациентов (151 девочка и 27 мальчиков), медиана возраста на момент обследования составляла 14,3 лет [12,1;16,6] лет, статистически значимо не отличаясь у мальчиков и девочек (мальчики - 15,7 [11,8;17,2] лет, девочки – 14,2 лет [12,1;16,5]), таблица №5.

Возраст постановки диагноза у детей с ДТЗ составлял 9,7 лет [5,8; 12,9], статистически значимо не отличаясь у мальчиков и девочек. Медиана длительности заболевания до момента радикального лечения составляла 3,6 лет [1,0; 3,2]: у мальчиков – 3,9 лет [2,4;6,3], у девочек - 3,7 лет [2,4;5,0].

При гормональном обследовании в дебюте заболевания медиана уровня ТТГ составила 0,01 [0,005;0,04], медиана уровней Т3св. и Т4св. – 15,5 [12,1;30,5] и 49,3 [36,8;68.5]. У всех детей имелся повышенный титр АТ к рецептору ТТГ, медиана составляла – 16,1 [5,6;30,8]. Медиана объема щитовидной железы составляла 63,2 см<sup>3</sup> [32,1;82,4].

ЭОП среди 178 детей с ДТЗ имела место у 48,3% детей (n=86), у 70 девочек и 16 мальчиков. Встречаемость ЭОП статистически значимо не зависела от пола пациентов. Узлы в щитовидной железе по данным УЗИ были обнаружены у 15 детей (14 девочек и 1 мальчик).

## Характеристика пациентов с ДТЗ

Параметр	Общая группа n=178	мальчики n=27	девочки n=151	р
<b>Показатели при постановке диагноза по месту жительства</b>				
Возраст, лет	9,7 [5,8; 12,9]	10,5 [9,2;13,0]	10,2 [7,6;13,0]	0,926
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	63,2 [32,1;82,4]	14,4 [7,3;32,0]	20,1 [13,0;30,2]	0,120
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	0,01 [0,005;0,04]	0,02 [0,005;0,04]	0,01 [0,002;0,03]	0,322
Уровень Т <sub>3</sub> св., пмоль/л	15,5 [12,1;30,5]	22,1 [13,8;45,0]	18,4 [11,4;30,4]	0,322
Уровень Т <sub>4</sub> св., пмоль/л	49,3 [36,8;68,5]	60,6 [34,2;92,6]	41,1 [31,8;57,3]	0,096
Титр АТ к ТТГ, МЕ/мл	16,1 [5,6;30,8]	17,9 [6,9;23,2]	15,3 [6,0;33,4]	0,765
<b>Показатели при обследовании в ЭНЦ</b>				
Возраст, лет	14,3 [12,1;16,6]	15,7 [11,8;17,2]	14,2 [12,1;16,5]	0,401
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	0,05 [0,003;1,73]	0,02 [0,002;1,65]	0,06 [0,003;1,73]	0,391
Уровень Т <sub>3</sub> св., пмоль/л	5,9 [4,5;8,4]	5,9 [5,1;7,3]	5,8 [4,5;8,7]	0,744
Уровень Т <sub>4</sub> св., пмоль/л	12,1 [9,6;16,9]	12,3 [10,9;15,3]	12,0 [9,3;16,9]	0,533
Титр АТ к ТТГ, МЕ/мл	10,1 [3,5;23,1]	11,3 [4,3;20,1]	9,7 [3,1;23,2]	0,833
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	37,2 [25,0;61,4]	41,5 [24,9;65,0]	36,7 [25,1;61,4]	0,524
Наличие ЭОП, %	48,3%	59,3%	46,4%	0,216
Наличие узлов, %	8,5%	3,7%	9,3%	0,337

р - между мальчиками и девочками

**Примечание:** Ме [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,006$ .

### **3.2.1. Клиническая характеристика группы детей с ДТЗ, которым было проведено оперативное лечение (n=79).**

Оперативное лечение было проведено 79 детям с ДТЗ (13 мальчиков и 66 девочек), медиана возраста на момент манифестации заболевания составляла 10,9 лет [8,3;13,9], медиана возраста постановки диагноза — 11,0 лет [8,3;14,1]. Медиана возраста на момент обследования в Центре – 14,3 [11,7;16,8] лет, медиана возраста мальчиков (n=13) – 15,7 [12,8;17,2] лет, девочек (n=66) – 14,0 [11,7;16,7].

Медиана возраста диагностики ДТЗ (n=79) составила 11,0 [8,3;14,1], у мальчиков – 11,7 [9,0;14,0] лет, у девочек – 10,8 [7,7;13,9] лет. Медиана длительности заболевания до момента радикального лечения – 3,0 [1,6; 4,4] года. Мальчики – 2,4 [2,0;3,8] года, девочки - 3,1 [1,5;4,5] года. Медиана возраста на момент оперативного лечения составила 14,3 [11,7;16,8] лет. Медиана объема щитовидной железы составляла 55,3 [29,2;77,2] см<sup>3</sup>.

ЭОП среди 79 детей имела у 45 (56,9%) детей.

При проведении предоперационного обследования у 19,0% пациентов выявлены узловые образования щитовидной железы: в 12,7% (n=10) случаев выявлен одноузловой зоб, в 6,3% (n=5) — многоузловой зоб.

### **3.2.2. Группа пациентов с ДТЗ, которым была проведена радиоiodтерапия (n=99).**

Средний возраст детей на момент манифестации заболевания был - 10,0 [7,5;12,5] лет. Медиана возраста на момент обследования в Центре – 14,3 [12,1;16,4] лет, медиана возраста мальчиков (n=14) – 15,5 [11,8;17,2] лет, девочек (n=85) – 14,2 [12,4;16,3].

Медиана возраста диагностики ДТЗ составила 10,4 [8,0;12,5] лет, у мальчиков – 10,4 [9,7;11,3] лет, у девочек – 9,9 [7,5;12,5] лет. Медиана возраста лечения – 4,3 года [2,5; 5,6]. Мальчики - 5,7 [3,9;6,3] лет, девочки - 3,9 [2,6;5,1]. Медиана возраста на момент радикального лечения составила 14,3 [12,1;16,4]

лет. Медиана объема щитовидной железы составляла 30,1 [22,5;46,0] см<sup>3</sup>. Узловых образований в щитовидной железе не было.

ЭОП выявлена у 41 пациента (41,4%), у всех низкой активности.

### **3.3 Клиническая характеристика детей с ТУЗ (n=21).**

Медиана возраста детей на момент манифестации заболевания составила 13,4 [11,5;14,7] лет. С диагностической целью всем пациентам (n=21) была проведена сцинтиграфия щитовидной железы. Медиана объема щитовидной железы составляла 17,5 [10,5; 23,0] см<sup>3</sup>. Двум пациентам проведена РЙТ. Хирургическое лечение (гемитиреоидэктомия) было проведено 19 пациентам (90,5%).

В таблице №6 представлены обобщенные клинические и лабораторно-инструментальные данные о пациентах, включенных в исследование в зависимости от проведенного метода лечения.

Таким образом, объем щитовидной железы при манифестации статистически значимо не различался между пациентами с ДТЗ и ТУЗ, однако на момент радикального лечения объем щитовидной железы у пациентов с ДТЗ был статистически значимо выше ( $p < 0,005$ ). Длительность медикаментозной терапии была статистически значимо выше у пациентов с ДТЗ, которым была проведена РЙТ. Показатели ТТГ и Т4св. на момент радикального лечения статистически значимо не различались между пациентами с ДТЗ и ТУЗ, тогда как уровень Т3св. статистически значимо выше у пациентов с ДТЗ, которым была проведена тиреоидэктомия, таблица №6.

**Сравнение клинических и лабораторно-инструментальных показателей пациентов, которым проведено оперативное лечение или радиойодтерапия.**

Показатель	Диффузный токсический зоб (n=178)		p <sub>1</sub>	Токсический узловой зоб (n=21)	p <sub>2</sub>
	оперативное лечение (n=79)	радиойодтерапия (n=99)			
Девочки/мальчики	66/13	85/14	0,668	16/5	0,545
<b>Данные при манифестации заболевания</b>					
возраст манифестации	10,9 [8,3;13,9]	10,0 [7,5;12,5]	0,34	13,4 [11,5;14,7]	0,007
возраст постановки диагноза	11,0 [8,3;14,1]	10,4 [8,0;12,5]	0,33	13,5 [11,5;14,9]	<b>0,000015</b>
объем ЩЖ, мл	19,5 [8,6;31,3]	17,7 [12,7;26,8]	0,018	17,0 [9,8;25,1]	0,086
<b>Данные на момент обследования в Центре</b>					
возраст, лет	14,4 [11,8;16,7]	14,3 [12,2;16,4]	0,751	14,8 [13,1;15,5]	0,566
длительность медикаментозной терапии	3,0лет[1,7;4,4]	4,2 лет [2,7; 5,5]	<b>0,0019</b>	0,34 лет[0,2;1,06]	<b>p&lt;0,005</b>
ТТГ	0,012 [0,002;1,7]	0,21 [0,005;1,7]	0,015	0,02 [0,002;0,394]	0,222
Т <sub>4</sub> св.	12,1 [9,3;17,8]	12,2 [9,7;15,3]	0,24	13,2[10,87;14,33]	0,886
Т <sub>3</sub> св.	6,5 [5,4;9,3]	5,4 [4,4;7,2]	<b>0,0003</b>	6,1 [5,3;7,1]	<b>0,0006</b>
АТрТТГ	17,9 [7,2;28,9]	5,9 [2,2;15,9]	0,026	0	<b>p&lt;0,005</b>
объем ЩЖ, мл	55,3[29,2;77,2]	30,1 [22,5;46,0]	<b>0,0032</b>	17,5[10,5; 23,0]	<b>p&lt;0,005</b>

**Примечания.** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп по количественному признаку проводилось с использованием критерия Манна–Уитни, по качественному признаку с использованием Хи-квадрата (p<sub>1</sub> - между группами детей с ДТЗ в зависимости от метода лечения, p<sub>2</sub> - между группами детей с ДТЗ и ТУЗ). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,005.

**Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов на момент радикального лечения.**

**Примечания.** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного

Показатели	Диффузный токсический зоб		р	Токсический узловой зоб (n=21)	Общая группа (n=199)
	Оперативное лечение (n=79)	РЙТ (n=99)			
возраст радикального лечения	14,4 [11,8;16,7]	14,3 [12,2;16,4]	0,751	14,8 [13,1;15,5]	14,3 [12,2;16,4]
длительность медикаментозной терапии	3,0лет[1,7;4,4]	4,2лет[2,7;5,5]	<b>0,0019</b>	0,34 лет [0,2;1,06]	<b>p&lt;0,005</b>
ТТГ	0,012 [0,002;1,7]	0,21 [0,005;1,7]	0,015	0,02 [0,002;0,394]	0,222
Т <sub>4</sub> св.	12,1 [9,3;17,8]	12,2 [9,7;15,3]	0,24	13,2 [10,87;14,33]	0,886
Т <sub>3</sub> св.	6,5 [5,4;9,3]	5,4 [4,4;7,2]	<b>0,0003</b>	6,1 [5,3;7,1]	<b>0,0006</b>
объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	55,3 [29,2;77,2]	30,1 [22,5;46,0]	<b>0,0013</b>	17,5 [10,5; 23,0]	35,2 [12,5; 65,7]
АТрТТГ	17,9 [7,2;28,9]	5,9 [2,2;15,9]	0,026	0	10,9 [7,2;20,9]

размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни, **p** - между группами детей с ДТЗ в зависимости от метода лечения. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p<0,02$ .



## ГЛАВА 4.

### РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ.

После проведения дифференциальной диагностики, достижения компенсации заболевания 178 детям с ДТЗ было проведено радикальное лечение:

- 79 пациентам (44,4%) было проведено оперативное лечение
- 99 пациентам (55,6%) проведена радиойодтерапия.

Решение о выборе метода радикального лечения принималось комиссионно: совместно детскими эндокринологами, детскими хирургами, радиологами, с учетом возраста ребенка, объема щитовидной железы, наличия узловых образований в щитовидной железе, наличия и выраженности ЭОП.

#### 4.1 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ДТЗ.

Оперативное лечение проведено 79 пациентам с диффузным токсическим зобом (13 мальчиков и 66 девочек), медиана возраста детей на момент манифестации заболевания составила — 10,9 [8,3;13,9] лет, возраста постановки диагноза — 11,0 [8,3;14,1] лет, медиана возраста оперативного лечения – 14,4 [11,8;16,7] лет.

Тотальная тиреоидэктомия была проведена в 96,2% (n=76), а в 3,8% (n=3) проведена гемитиреоидэктомия (проводилась при выявлении во время операции пареза возвратного гортанного нерва, с одной стороны).

У половины пациентов (51,7%; n=31) объем щитовидной железы был более 50 см<sup>3</sup>, медиана объема щитовидной железы составляла 55,3 [29,2;77,2] см<sup>3</sup>.

При проведении предоперационного обследования у 19,0% (n=15) пациентов выявлены узловые образования щитовидной железы: в 12,7% (n=10) случаев выявлен одноузловой зоб, в 6,3% (n=5) — многоузловой зоб.

Тонкоигольная аспирационная биопсия проводилась 8 пациентам. По результатам цитологического исследования у 3 пациентов выявлена Bethesda V, у 1

пациента – Bethesda IV, у 3 пациентов – Bethesda II, у 1 пациента - Bethesda I, таблица №8.

Таблица № 8

**Характеристика пациентов с узловыми образованиями при ДТЗ**

№	Возраст постановки диагноза, лет	Возраст радикального лечения	Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	АТрТТГ, МЕ/мл	Bethesda по результатам ТАБ	Результаты морфологии
1	13,2	14,22	23,5	3,74	V	Папиллярная карцинома
2	15,37	16,6	29,8	9,61	IV	Папиллярная карцинома
3	14,47	17,56	61,4	20,32	V	Папиллярная карцинома
4	16,33	17,2	32,1	11,39	V	Папиллярная карцинома
5	7,75	11,67	54,8	16,5	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
6	3,5	7,5	33,3	12,85	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
7	16,08	17,08	65,5	6,73	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
8	15,95	17,82	55	Не проводилось	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
9	12,8	13,38	19,2	3,6	I	активно пролиферирующий коллоидный зоб
10	4,49	11,93	45,4	8,98	II	активно пролиферирующий коллоидный зоб
11	13,97	16,37	84,7	11,7	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб

12	12,81	15,57	74	12,81	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
13	15,92	17,25	74,1	17,9	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
14	16,33	17,2	32,1	11,39	II	активно пролиферирующий коллоидный зоб
15	11	12,8	24,1	7,29	II	активно пролиферирующий коллоидный зоб

По результатам морфологического исследования у 11 пациентов (73%) отмечался активно пролиферирующий коллоидный зоб, а у 4 пациентов (27%) с одноузловым зобом выявлена папиллярная карцинома. У пациентов с папиллярной карциномой по результатам предварительной ТАБ в 75% отмечалась диагностическая категория Bethesda V, а у 25% - Bethesda IV, таблица №8.

#### **4.1.1. Дебют диффузного токсического зоба у детей.**

Одной из частых жалоб на момент начала заболевания у детей была тахикардия (48%, n=38), в 33% (n=26) случаев жалобы на увеличение щитовидной железы и психоэмоциональную лабильность (33%, n=26), у 25% (n=20) пациентов – экзофтальм и 18% (n=14) – снижение веса. Реже дети жаловались на тремор (14%, n=11), потливость (9%, n=7), частый жидкий стул (5%, n=4), повышение артериального давления (5%, n=4), ухудшение зрения (2,5%, n=2), выпадение волос (4%, n=3). На рисунке 3 представлены жалобы пациентов при манифестации заболевания.

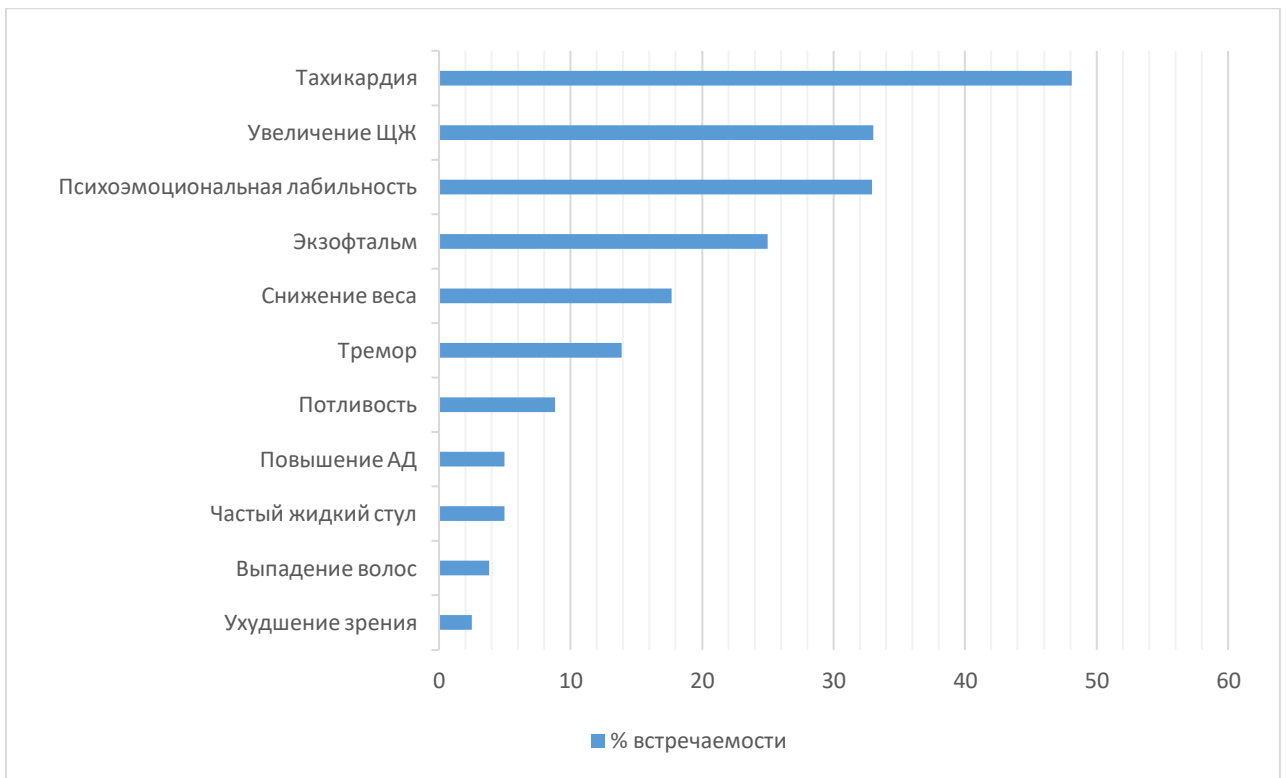


Рис. 3 Структура жалоб детей с ДТЗ при манифестации заболевания

При гормональном обследовании по месту жительства медиана уровня ТТГ составила 0,01 [0,005;0,04] мкМЕ/мл, медиана уровней Т<sub>3</sub>св. и Т<sub>4</sub>св. – 15,5 [12,1;30,5] пмоль/л и 49,3 [36,8;68,5] пмоль/л. У всех детей имелся повышенный титр АТ к рецептору ТТГ, медиана составила – 16,1 [5,6;30,8] МЕ/мл. Медиана объема щитовидной железы составляла – 19,5 [8,6;31,3] см<sup>3</sup>, рис.4. Проведенный корреляционный анализ выявил умеренную положительную корреляцию между объемом щитовидной железы при манифестации ДТЗ и возрастом манифестации заболевания ( $r=0,51$ ,  $p=0,0002$ ), а также между объемом щитовидной железы при манифестации ДТЗ и возрастом постановки диагноза ( $r=0,52$ ,  $p=0,000$ ). Также выявлена умеренная корреляция между титром АТрТТГ при манифестации и возрастом манифестации ( $r=0,39$ ,  $p=0,06$ ).

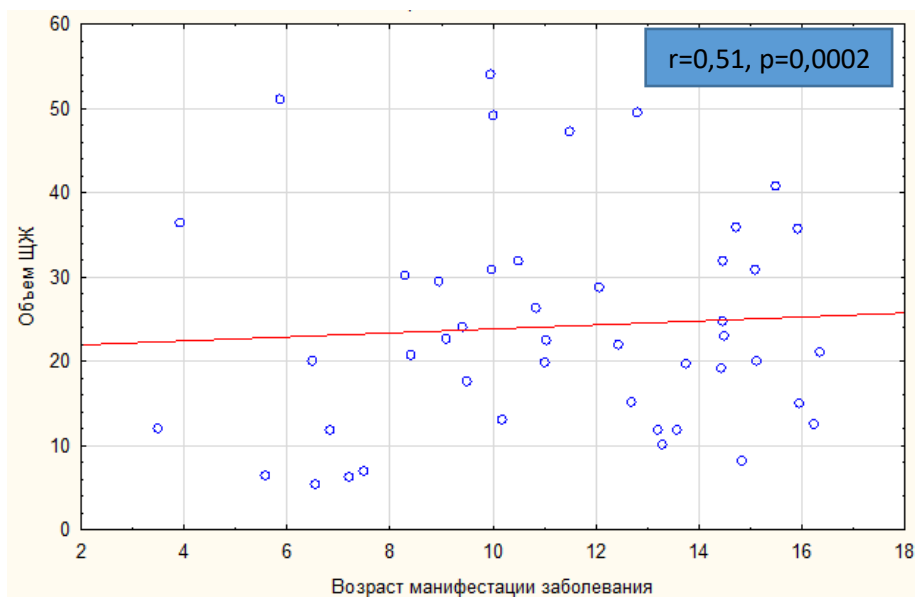


Рис. 4 Объем ЩЖ у детей с диффузным токсическим зобом при манифестации заболевания (n=48)

#### 4.1.2. Тиреостатическая терапия.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России все пациенты получали тиреостатическую терапию. Медиана дозы тиамазола составляла 0,26 мг/кг/сут [0,14;0,37]. Медиана срока лечения тиреостатиками в общей группе пациентов до проведения оперативного лечения составила 3,0 года [1,7;4,4].

В таблице №9 представлены данные гормонального обследования и объем щитовидной железы у пациентов с ДТЗ при манифестации заболевания и перед проведением оперативного лечения. На рисунках 11-15 представлены уровни ТТГ, Т3св., Т4св., АТрТТГ и объем щитовидной железы перед оперативным лечением.

Корреляционный анализ выявил умеренную обратную корреляцию между возрастом манифестации заболевания ( $r=-0,55$ ,  $p<0,005$ ) и продолжительностью лечения тиреостатиками, рис.5

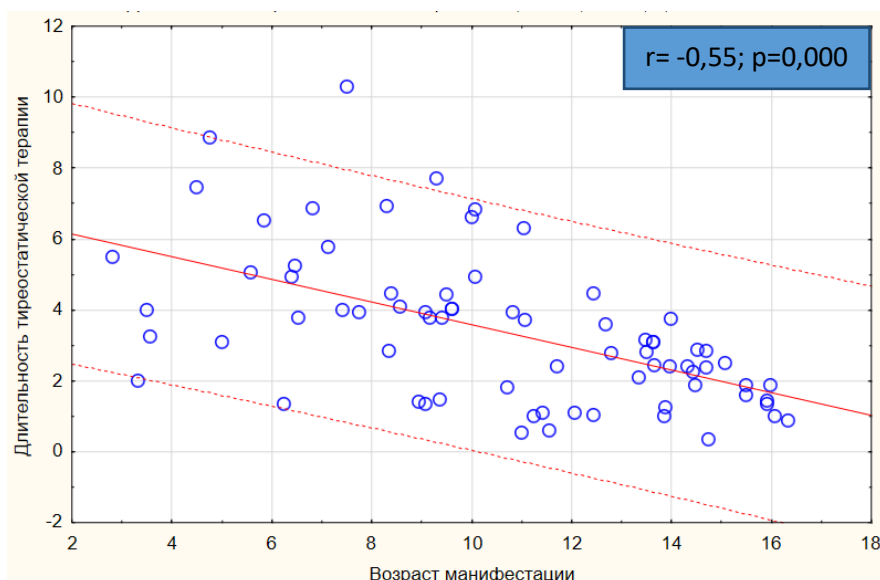


Рис.5 Длительность тиреостатической терапии относительно возраста манифестации у пациентов с ДТЗ, которым проведено оперативное лечение

На фоне тиреостатической терапии у 3 детей отмечалась умеренные нейтропения и лейкопения, не требовавшие отмены терапии; повышения печеночных трансаминаз ни у одного пациента выявлено не было.

Перед оперативным лечением уровни св.Т<sub>3</sub> и св.Т<sub>4</sub> были статистически значимо ниже аналогичных показателей в момент диагностики заболевания ( $p=0,000001$  и  $p<0,005$ ), а уровень ТТГ статистически значимо не изменился ( $p= 0,25$ ), таблица №9. На фоне лечения тиреостатиками отмечалось практически трехкратное увеличение объема щитовидной железы с  $19,5 \text{ см}^3$  [8,6;31,3] до  $55,3 \text{ см}^3$  [29,2;77,2],  $p<0,005$ .

**Уровни ТТГ, св.Т<sub>3</sub>, св.Т<sub>4</sub> и объем щитовидной железы у пациентов с ДТЗ в момент диагностики и перед оперативным лечением.**

показатель	При манифестации ДТЗ		На момент оперативного лечения		p
	n		n		
Возраст, лет		11,0 [8,3;14,2]		14,4 [11,8;16,7]	<b>0,002</b>
ТТГ (мкМЕ/мл)	60	0,01 [0,005;0,04]	60	0,012 [0,005;1,7]	0,25
Т <sub>4</sub> св. (пмоль/л)	57	49,3 [36,8;68,5]	57	12,1 [9,3;17,8]	<b>0,000</b>
Т <sub>3</sub> св. (пмоль/л)	30	15,5 [12,1;30,5]	30	6,5 [5,4;9,3]	<b>0,000001</b>
Объем ЩЖ (см <sup>3</sup> )	48	19,5 [8,6;31,3]	48	55,3 [29,2;77,2]	<b>0,000</b>
АТрТТГ (МЕ/мл)	22	16,1 [5,6;30,8]	22	17,9 [7,2;28,9]	0,316

**Примечания.** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,007$ .

#### **4.1.3. Анализ особенностей ДТЗ в зависимости от возраста манифестации заболевания.**

Нами проанализированы некоторые параметры, характеризующие заболевание у детей в зависимости от возраста манифестации ДТЗ.

Все дети (n=79) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от того в каком возрасте манифестировало заболевание: до 10 лет (n=33) и старше 10 лет (n=46), таблица №10

В случаях манифестации заболевания в возрасте старше 10 лет, объем щитовидной железы как на момент манифестации заболевания ( $p=0,0007$ ), так и на момент проведения оперативного лечения ( $p=0,0068$ ) был статистически значимо больше, чем в группе пациентов, заболевших до 10 лет. По остальным показателям достоверных различий не выявлено.

Таб.10 Уровни ТТГ, АТрТТГ, тиреоидных гормонов и объем щитовидной железы в момент диагностики заболевания и перед оперативным лечением у детей в зависимости от возраста манифестации ДТЗ.

Параметр	Манифестация ДТЗ до 10 лет, n=33				Манифестация ДТЗ после 10 лет, n=46				p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	n	в дебюте	n	перед операцией	n	в дебюте	n	перед операцией		
Возраст, лет	33	7,45 [5,7;9,1]	33	11,9 [10,4;13,4]	33	13,7 [12,1;14,8]	33	16,7 [15,3;17,3]	<b>&lt;0,005</b>	<b>&lt;0,005</b>
ТТГ, мкМЕ/мл	22	0,01 [0,002;0,04]	33	0,03 [0,003;1,24]	22	0,01 [0,005;0,03]	33	0,006 [0,001;2,07]	0,825	0,395
T <sub>4</sub> св., пмоль/л	21	43,6 [34,2;65,1]	33	13,2 [10,3;17,4]	21	52,9 [36,8;77,2]	33	12,1 [8,8;20,3]	0,282	0,629
T <sub>3</sub> св., пмоль/л	11	13,8 [11,9;30,0]	33	6,5 [5,5;8,7]	11	15,9 [10,7;30,7]	33	6,5 [5,1;11,2]	0,605	0,817
Объем ЩЖ, см <sup>3</sup>	17	12,5 [10,2;20,8]	33	44,6 [26,9;63,1]	17	27,6 [20,0;40,0]	33	68,1 [51,4;84,2]	<b>0,0007</b>	<b>0,0068</b>
АТрТТГ, МЕ/мл	6	15,3 [1,5;25,1]	27	8,9 [4,4;19,0]	6	20,0 [9,3;35,0]	27	15,5 [7,2;29,3]	0,172	0,058
Длительность лечения тиреостатиками, лет	33	4,0 [3,5;5,6]		33	2,4 [1,1;3,6]		33	<b>0,000013</b>		

**Примечания.** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни (p<sub>1</sub> - между показателями в дебюте p<sub>2</sub> - между показателями перед радикальным лечением). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,007.





Рис. 6 Показатели гормонально-инструментальных показателей на момент манифестации заболевания и оперативного лечения

#### 4.1.3. Результаты катamnестического наблюдения после тотальной тиреоидэктомии.

У 26,6% (n=21) пациентов после тотальной тиреоидэктомии имелись послеоперационные осложнения – гипопаратиреоз или парез возвратного нерва.

Оперативное лечение проводилось под контролем нейромониторинга у 51 пациента. Из них в послеоперационном периоде парез возвратного нерва отмечался у 4 детей (5%), у 3 из них голос восстановился в течение 2 месяцев после операции, данные 1 ребенка не получены. Послеоперационный гипопаратиреоз развился у 17 детей (21,5%), катamnестические данные получены от 14 из них: у 8 пациентов гипопаратиреоз носил транзиторный характер (исчез через 6-12 месяцев после хирургического лечения), у 6 сохраняется и требует заместительной терапии, таблица №11.

Все пациенты после тиреоидэктомии находятся на терапии левотироксином

натрия. Медиана дозы левотироксина натрия составила 125 мкг в сутки [100;150].

Таблица № 11.

**Осложнения, развившиеся после тотальной тиреоидэктомии у детей, прооперированных по поводу ДТЗ.**

Тип и характер послеоперационного осложнения	Транзиторный		Перманентный		Данных не получено	
	n	%	n	%	N	%
Гипопаратиреоз	8	47,1	6	35,3	3	17,6
Парез возвратного нерва	3	75	0	0	1	25
<b>ВСЕГО</b>	11	52,4	6	28,6	4	19,0

Таким образом, после оперативного лечения нежелательные явления отмечались у 26,6% детей (n=21). Гипопаратиреоз развился у 21,5%, n=17 (у 57,1% - транзиторный, у 42,9% – перманентный), таблица №12. Парез возвратного гортанного нерва развился у 5%, n=4, во всех случаях носил транзиторный характер. Ни у одного пациента не отмечались гипопаратериоз и парез возвратного нерва одновременно.

Таблица №12.

Характеристика пациентов, у которых после оперативного лечения выявлен  
гипопаратиреоз

№	Возраст радикального лечения, лет	Длительность медикаментозной терапии, лет	Объем ЩЖ на момент оперативного лечения, см <sup>3</sup>	АТрТТГ, МЕ/мл	ПТГ (референс)	Ca <sup>++</sup> , ммоль/л (референс)
1	5,67	2,0	18,4	40	3,97	0,85
2	16,98	6,8	25,1	1,33	9,33	0,99
3	12,83	1,1	77,5	40	5,86	0,98
4	15,16	0,3	73,5	21,36	1,97	0,95
5	17,08	1,0	65,5	6,73	4,34	0,99
6	15,23	6,9	40	8,53	5,35	0,889
7	17,36	1,4	29,9	4,76	8,03	0,82
8	15,37	1,2	64,3	7,21	4,21	0,859
9	17,36	5,08	34,6	11,66	4,34	1,01
10	16,57	1,2	29,8	9,61	3,2	0,93
11	16,95	3,7	138	18,67	1,2	0,78
12	11,19	2,8	34,4	6,57	8,53	0,85
13	16,64	3,2	167,1	190,1	6,39	1,2
14	13,98	4,0	57,7	18,6	7,77	0,89
15	12,35	6,5	67,2	3,6	6,65	0,93
16	17,94	2,8	65,6	13,76	5,63	0,81
17	17,34	6,3	85,2	36,76	1,2	0,9

#### 4.1.5. Клинический случай. Пациент Б. 17 лет.

Диагноз диффузный токсический зоб был установлен в возрасте 13 лет 4 месяца (объем щитовидной железы составлял 32 см<sup>3</sup>), назначена тиреостатическая терапия тиамазолом 30 мг в сутки. На фоне лечения отмечались частые рецидивы тиреотоксикоза.

Впервые обследован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 17 лет. При поступлении находился в состоянии тиреотоксикоза на фоне терапии тиамазолом 60 мг в сутки (ТТГ - 0,001 мМЕ/л; Т4св. - 21,95 пмоль/л, Т3св. - 10,27 пмоль/л). При осмотре обращали на себя внимание выраженный тремор рук, влажные, горячие кожные покровы, симметричный двусторонний экзофтальм, выраженное увеличение щитовидной железы (объем -138 см<sup>3</sup>).

Учитывая неэффективность медикаментозного лечения в течение более чем 3,5 лет, сохраняющийся высокий титр АТрТТГ (18,67 МЕ/л), большой объем щитовидной железы, было принято решение об оперативном лечении. Перед проведением оперативного лечения с целью достижения компенсации назначена терапия преднизолоном 20 мг в сутки в течение 20 дней. В результате сочетанного применения тирозола и преднизолона была достигнута субкомпенсация заболевания.

В возрасте 17 лет 1 месяца выполнена тотальная тиреоидэктомия (с интраоперационным нейромониторингом). Общий вид удаленной щитовидной железы представлен на рисунке 7.

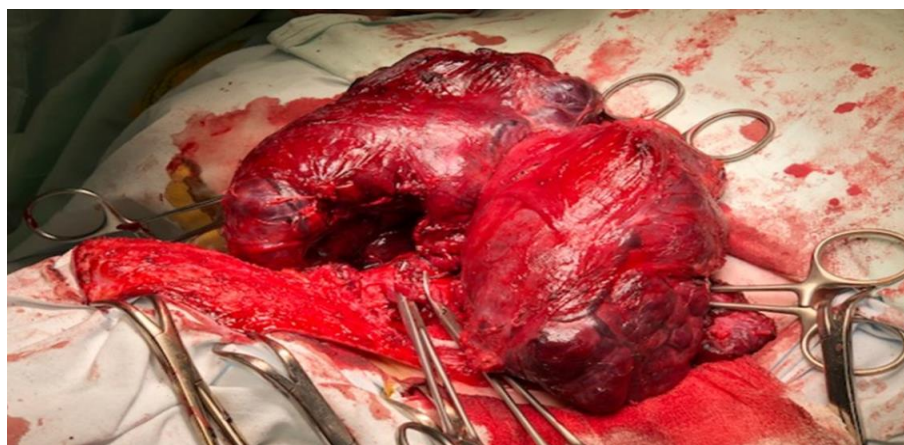


Рис. 7 Общий вид щитовидной железы после удаления - масса удаленной щитовидной железы составляла 180 гр.

Сразу после проведения оперативного лечения начата заместительная гормональная терапия левотироксином натрия в стартовой дозе 125 мкг в сутки с последующей коррекцией, через 2 недели доза была увеличена до 150 мкг в

сутки. После оперативного лечения развился послеоперационный гипопаратиреоз (ПТГ- 1,21 пг/мл (норма 15-65 пг/мл); кальций ионизированный 0,77 ммоль/л (норма 1,03-1,29 ммоль/л). В течение 18 дней ежедневно проводилась инфузионная терапия глюконатом кальция, в сочетании с приемом альфакальцидола - 3 мкг/сутки и таблетированными препаратами кальция в дозе 3000 мг в сутки. В виду низкой эффективности (сохранение жалоб на сведение рук и ног, отсутствие выраженной положительной динамики уровня кальция) проводимой терапии на 20 день была добавлена терапия рокальтролом (в стартовой дозе 1 мкг с постепенным увеличением до 4 мкг), препаратами магния лактата дигидрата (в связи со сниженным уровнем магния до 0,53 ммоль/л).

На фоне комбинированной терапии в течение 33 дней добиться нормализации уровней кальция не удавалось. В связи с этим на 34 день после операции была начата терапия рекомбинантным аналогом ПТГ (Терипаратид) в дозе 40 мкг в сутки, ежедневно. Так как препарат не зарегистрирован для лечения пациентов в детском возрасте, терапия была назначена по решению ВК. После 5 инъекций Терипаратида отмечалась положительная динамика в виде исчезновения клинических проявлений гипокальциемии (сведения стоп, кистей рук, симптома Хвостека), и повышения уровня ионизированного кальция до 1,11 ммоль/л (до очередной инъекции препарата), однако в последующем вновь возобновлялись симптомы онемения стоп и лабораторно подтверждено снижение уровня кальция в сыворотке крови.

После 12 подкожных инъекций Терипаратида, способ введения был заменен на непрерывный (через помповый дозатор). На фоне проводимой терапии (через 41 день) отмечалась нормализация и, в последующем, повышение уровня общего кальция до 3,1 ммоль/л; ионизированного кальция до 1,33 ммоль/л. Непрерывное введение Терипаратида проводилось 14 дней под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена, после стойкой нормализации уровней кальция и сохраняющейся тенденции к гиперкальциемии введение препарата было отменено.

Ребенок был выписан из стационара через 1,5 месяца после оперативного лечения на заместительной терапии: альфакальцидолом 8 мкг/сут, рокальтролом 4 мкг/сут, препаратами кальция 6000 мг/сут, препаратами магния 96 мг/сут, левотироксином натрия 150 мкг/сут.

По месту жительства в связи с выраженной тенденцией к гипокальциемии возобновлена терапия Терипаратидом в дозе 2 мкг/сут.

Повторное обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России через 6 месяцев после оперативного лечения: при поступлении - уровень ТТГ 3,298 мМЕ/л, Т<sub>4</sub>св. 14,4 пмоль/л, кальций ионизированный 0,97 ммоль/л. При поступлении находился на терапии: альфакальцидолом 3 мкг/сут, рокальтролом 4 мкг/сут, препаратами кальция 4000 мг/сут, препаратами магния 288 мг/сут, левотироксином натрия 200 мкг/сут, Терипаратид 2 мкг/сут.

В стационаре на фоне регулярного приема отмечалось улучшение показателей уровня кальция до 1,01 ммоль/л. Проводилась постепенная отмена терапии Терипаратидом и рокальтролом, на фоне чего сохранялся уровень кальция ионизированного на нижней границе нормы (1,018 ммоль/л и удовлетворительный уровень кальция общего 2,36 ммоль/л).

Через 1 год после оперативного лечения состояние ребенка удовлетворительное, находится на заместительной терапии: альфакальцидолом 3 мкг/сут, рокальтролом 4 мкг/сут, препаратами кальция 4000 мг/сут, препаратами магния 288 мг/сут, левотироксином натрия 150 мкг/сут.

Данный клинический случай демонстрирует пример тяжелого послеоперационного гипопаратиреоза, не поддающегося компенсации с помощью стандартной терапии и потребовавшего назначения препарата рекомбинантного ПТГ.

## **4.2 РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ У ДЕТЕЙ.**

Радиоiodтерапия была проведена 99 пациентам (14 мальчиков и 85 девочек), медиана возраста постановки диагноза 10,4 [8,0;12,5] лет, возраста проведения радиоiodтерапии – 14,3 [12,2;16,4] лет

### **4.2.1. Дебют диффузного токсического зоба у детей.**

Одной из частых жалоб на момент начала заболевания у детей была тахикардия (44%; n=44), в 28% (n=28) — психоэмоциональная лабильность, в 22% (n=22) случаев жалобы на увеличение щитовидной железы и снижение веса, у 17% пациентов (n=17) – экзофтальм. Реже дети жаловались на тремор (16%, n=16), потливость (11%, n=11), частый жидкий стул (5%, n=5), повышение артериального давления (3%, n=3), рис. 8.

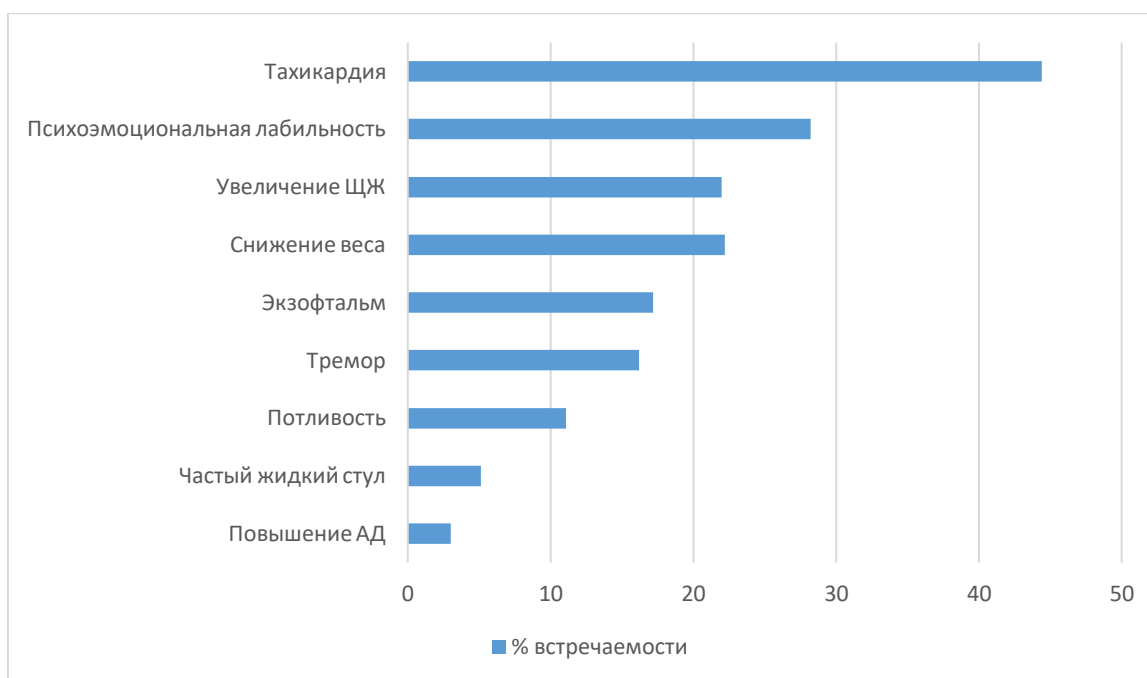


Рис. 8 Жалобы пациентов на момент манифестации заболевания

При гормональном обследовании по месту жительства медиана уровня ТТГ составила 0,01 [0,0025;0,025] мкМЕ/мл, медиана уровней Т3св. и Т4св. – 25,5 [11,9;30,6] пмоль/л и 45,2 [30,2;56,5] пмоль/л. У всех детей имелся повышенный титр АТ к рецептору ТТГ, медиана составила – 14,2 [6,0;22,3] МЕ/мл. Медиана объема щитовидной железы составляла – 17,7 [12,7;26,8] см<sup>3</sup>. Выявлена умеренная корреляция между уровнем АТрТТГ и объемом щитовидной железы ( $r=0,58$ ,  $p=0,107$ ), рис. 9, при манифестации заболевания. Отмечается умеренная положительная корреляция между возрастом манифестации и объемом щитовидной железы при манифестации ДТЗ и между возрастом постановки диагноза и объемом щитовидной железы при манифестации ДТЗ ( $r=0,58$ ,  $p=0,00001$  и  $r=0,56$  соответственно,  $p<0,005$ ).

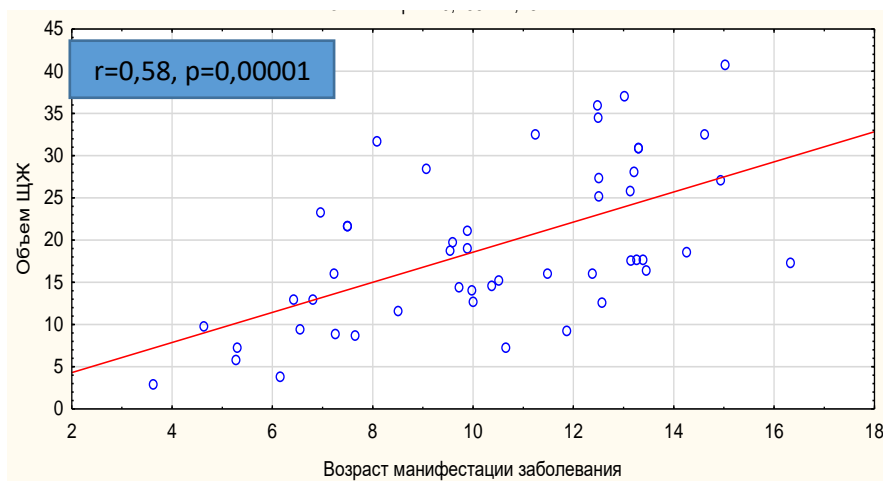


Рис. 9 Объем ЩЖ у детей с диффузным токсическим зобом при манифестации заболевания (n=50)

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России все пациенты получали тиреостатическую терапию. Медиана дозы тиамазола составляла 0,17 мг/кг/сут [0,11;0,28], медиана срока лечения - 4,2 года [2,7; 5,5], отмечается умеренная обратная корреляция между сроком медикаментозного лечения и возрастом манифестации заболевания ( $r=-0,47$ ,  $p<0,005$ ) и возрастом постановки диагноза ( $r=-0,46$ ,  $p<0,005$ ), а также объемом щитовидной железы при манифестации ( $r=-0,40$ ,  $p<0,005$ ). Медиана уровня ТТГ составила 0,21 [0,005;1,7] мкМЕ/мл, медиана уровней Т3св. и Т4св. – 5,4 [4,4;7,2] пмоль/л и 12,2 [9,7;15,3] пмоль/л. Медиана АТрТТГ составляла – 5,9 [2,2;15,9] МЕ/мл. Медиана объема щитовидной железы составляла – 30,1 [22,5; 46,0] см<sup>3</sup> рис. 11





Рис.10 Показатели гормонально-инструментальных показателей на момент манифестации ДТЗ (n=99)

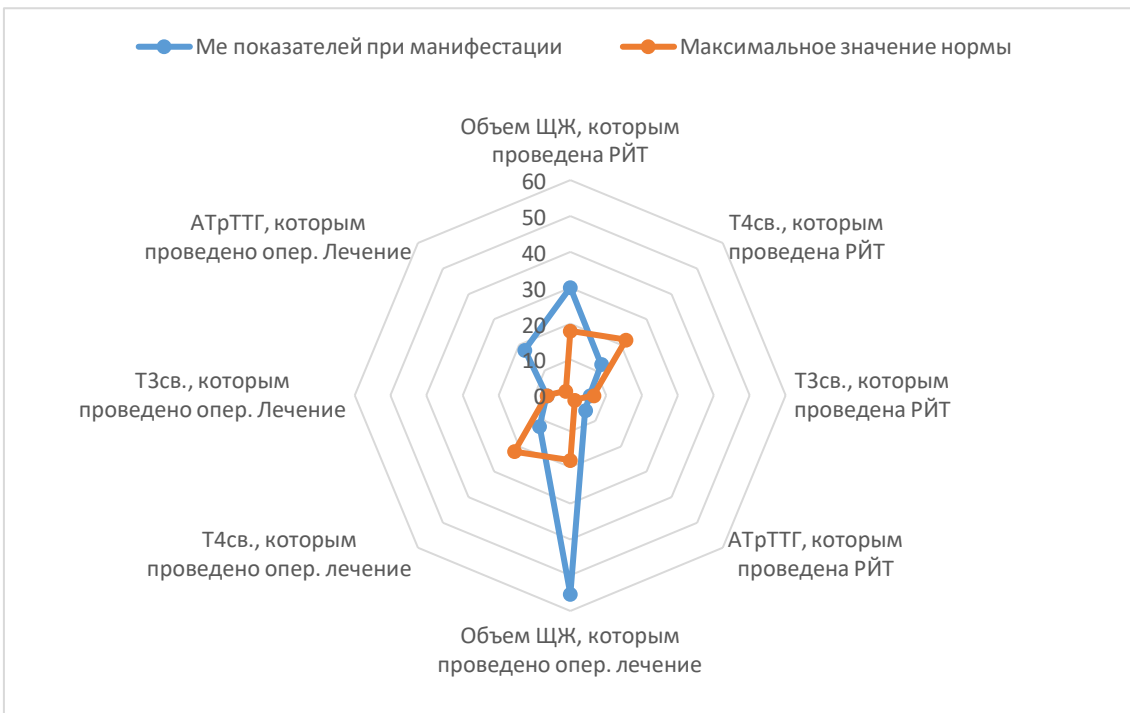


Рис.11 Показатели гормонально-инструментальных показателей пациентов с ДТЗ на момент радикального лечения (n=99)

Таб.№13 Уровни ТТГ, св.Т3, св.Т4 и объем щитовидной железы в момент диагностики заболевания и перед радиоiod-терапией у детей в зависимости от возраста манифестации ДТЗ.

Параметр	Манифестация ДТЗ до 10 лет n=49				Манифестация ДТЗ старше 10 лет n=50				p <sub>1</sub> между показателями в момент манифестации	p <sub>2</sub> между показателями перед радиоiodтерапией
	n	манифестация	n	радиоiodтерапия	n	манифестация	n	радиоiodтерапия		
Возраст, лет	49	7,5 [6,6;9,3]	49	12,8 [10,5;14,9]	49	12,5 [11,3;13,5]	49	16,7 [15,3;17,3]	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
ТТГ (мкМЕ/мл)	33	0,01 [0,003;0,02]	49	0,6 [0,04;1,87]	33	0,01 [0,003;0,04]	49	0,006 [0,001;2,07]	0,750	<b>0,0025</b>
Т4св. (пмоль/л)	32	43,2 [31,4;67,7]	47	11,9 [9,6;14,1]	32	46,0 [30,2;55,2]	47	12,1 [8,8;20,3]	0,902	0,331
Т3св. (пмоль/л)	16	17,0 [11,6;28,3]	48	5,4 [4,3;6,6]	16	27,8 [12,0;35,9]	48	6,5 [5,1;11,2]	0,407	0,585
Объем ЩЖ (см <sup>3</sup> )	23	14,0 [8,9;21,1]	49	26,9 [21,8;42,2]	23	18,6 [16,0;30,9]	49	68,1 [51,4;84,2]	<b>0,0062</b>	0,032
АТрТТГ, МЕ/мл	18	21,5 [7,0;36,3]	49	5,3 [2,2;14,9]	18	8,2 [5,6;15,3]	49	15,5 [7,2;29,3]	0,066	0,657
Длительность лечения тиреостатиками, лет	49	4,9 [3,1;6,3]		50	3,6 [2,4;4,6]			-		<b>0,00062</b>

**Примечания.** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни (p<sub>1</sub> - между показателями в дебюте p<sub>2</sub> - между показателями перед радикальным лечением). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,007.

В таблице №13 представлен анализ пациентов, которым была проведена РЙТ, в зависимости от возраста манифестации ДТЗ (младше 10 лет или старше 10 лет).

В группе пациентов с возрастом манифестации ДТЗ до 10 лет объем щитовидной железы был статистически значимо ниже ( $p=0,0062$ ). Уровни ТТГ, Т4св., Т3св. и АТрТТГ статистически значимо не отличались в зависимости от возраста манифестации заболевания.

Однако, перед проведением РЙТ в группе пациентов с манифестацией заболевания в возрасте старше 10 лет уровень ТТГ был статистически значимо ниже ( $p=0,0025$ ).

Также объем щитовидной железы перед РЙТ в группе пациентов с манифестацией заболевания старше 10 лет был практически в 3 раза больше, чем у детей, заболевших до 10 лет ( $p=0,032$ ).

Перед РЙТ уровни Т3св. и АТрТТГ были статистически значимо ниже аналогичных показателей перед проведением оперативного лечения ( $p=0,0007$  и  $p=0,0006$ ), также выявлено, что объем щитовидной железы перед проведением РЙТ статистически значимо ниже, чем перед проведением тиреоидэктомии ( $p=0,000$ ). Уровень ТТГ и Т4св. статистически значимо не отличались ( $p=0,089$  и  $p=0,777$ ). Таб.14

При манифестации группы между собой статистически значимо не различались.

Нами проанализированы уровни гормонов и объем щитовидной железы в момент диагностики заболевания и перед проведением радикального лечения в зависимости от того в каком возрасте заболевание манифестировало (до 10 лет и старше 10 лет).

В таблице №15 представлен анализ пациентов, у которых ДТЗ манифестировал до 10 лет, в зависимости от метода радикального лечения.

На момент манифестации заболевания все проанализированные показатели статистически значимо не различались в зависимости от последующего выбора радикального лечения.

Перед оперативным лечением уровень Т3св. был статистически значимо выше, чем перед проведением РЙТ ( $p=0,0057$ ). Таб. №13

**Таблица №14 Уровни ТТГ, св.Т3, св.Т4 и объем щитовидной железы в момент диагностики заболевания и перед радикальным лечением у детей.**

Параметр	При манифестации ДТЗ				При радикальном лечении				р <sub>1</sub> между показателями в момент манифестации	р <sub>2</sub> между показателями при радикальном лечении
	n	радиоiodтерапия	n	оперативное лечение	n	радиоiodтерапия	n	оперативное лечение		
Возраст, лет	99	10,0 [7,5;12,5]	79	10,9 [8,3;13,9]	99	14,3 [12,2;16,4]	79	14,4 [11,8;16,7]	0,136	0,751
ТТГ (мкМЕ/мл)	53	0,01[0,0025;0,025]	59	0,01 [0,005;0,04]	98	0,21 [0,005;1,7]	77	0,012 [0,005;1,7]	0,536	0,089
Т4св. (пмоль/л)	65	45,2 [30,2;56,5]	57	49,3 [36,8;68,5]	96	12,2 [9,7;15,3]	77	12,1 [9,3;17,8]	0,341	0,777
Т3св. (пмоль/л)	34	25,5 [11,9;30,6]	30	15,5 [12,1;30,5]	97	5,4 [4,4;7,2]	77	6,5 [5,4;9,3]	0,585	<b>0,0006</b>
Объем ЩЖ (см <sup>3</sup> )	60	17,7 [12,7;26,8]	48	19,5 [8,6;31,3]	99	30,1 [22,5; 46,0]	79	55,3 [29,2;77,2]	0,061	<b>&lt;0,005</b>
АТрТТГ, МЕ/мл	37	14,2 [6,0;22,3]	22	16,1 [5,6;30,8]	97	5,9 [2,2;15,9]	66	17,9 [7,2;28,9]	0,437	<b>0,0007</b>

**Примечания.** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни (р<sub>1</sub> - между показателями в дебюте р<sub>2</sub> - между показателями перед радикальным лечением). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости р<0,008.

Таблица №15 Уровни ТТГ, св.Т3, св.Т4 и объем щитовидной железы в момент диагностики заболевания и перед радикальным лечением у детей при манифестации ДТЗ до 10 лет.

Параметр	Манифестация ДТЗ до 10 лет		Радикальное лечение при манифестации ДТЗ до 10 лет		p <sub>1</sub> между показателями в момент манифестации	p <sub>2</sub> между показателями перед радикальным лечением
	оперативное лечение (n=33)	Радиоiodтерапия (n=49)	оперативное лечение (n=33)	Радиоiodтерапия (n=49)		
Возраст, лет	7,45 [5,7;9,1]	7,5 [6,6;9,3]	11,9 [10,4;13,4]	16,6 [15,3;17,3]	0,296	0,138
ТТГ (мкМЕ/мл)	0,01 [0,002;0,04]	0,01 [0,003;0,02]	0,03 [0,003;1,24]	0,01 [0,002;1,17]	0,854	0,0471
Т4св. (пмоль/л)	43,6 [34,2;65,1]	43,2 [31,4;67,7]	13,2 [10,3;17,4]	13,3 [9,7;16,5]	0,950	0,314
Т3св. (пмоль/л)	13,8 [11,9;30,0]	17,0 [11,6;28,3]	6,5 [5,5;8,7]	5,1 [4,4;8,1]	0,908	<b>0,0057</b>
Объем ЩЖ (см <sup>3</sup> )	12,5 [10,2;20,8]	14,0 [8,9;21,1]	44,6 [26,9;63,1]	37,0 [25,7;49,1]	0,683	0,031
АТрТТГ, МЕ/мл	15,3 [1,5;25,1]	21,5 [7,0;36,3]	8,9 [4,4;19,0]	8,0 [2,2;17,4]	0,271	0,104

**Примечания.** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни (p<sub>1</sub> - между показателями в дебюте p<sub>2</sub> - между показателями перед радикальным лечением). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,007.

Таблица №16 Уровни ТТГ, св.Т3, св.Т4 и объем щитовидной железы в момент диагностики заболевания и перед оперативным лечением у детей в зависимости от возраста манифестации ДТЗ.

Параметр	Манифестация ДТЗ старше 10 лет		Радикальное лечение при манифестации ДТЗ старше 10 лет		p <sub>1</sub> между показателями в момент манифестации	p <sub>2</sub> между показателями перед радикальным лечением
	Радиойодтерапия (n=50)	оперативное лечение (n=49)	Радиойодтерапия (n=50)	оперативное лечение (n=49)		
Возраст, лет	12,5 [11,3;13,5]	13,7 [12,1;14,8]	16,6 [15,3;17,3]	16,7 [15,3;17,3]	0,072	0,594
ТТГ (мкМЕ/мл)	0,01 [0,003;0,04]	0,01 [0,005;0,03]	0,01 [0,002;1,17]	0,006 [0,001;2,07]	0,333	0,373
Т4св. (пмоль/л)	46,0 [30,2;55,2]	52,9 [36,8;77,2]	13,3 [9,7;16,5]	12,1 [8,8;20,3]	0,205	0,872
Т3св. (пмоль/л)	27,8 [12,0;35,9]	15,9 [10,7;30,7]	5,1 [4,4;8,1]	6,5 [5,1;11,2]	0,392	0,0189
Объем ЩЖ (см <sup>3</sup> )	18,6 [16,0;30,9]	27,6 [20,0;40,0]	37,0 [25,7;49,1]	68,1 [51,4;84,2]	0,056	<b>0,00006</b>
АТрТТГ, МЕ/мл	8,2 [5,6;15,3]	20,0 [9,3;35,0]	8,0 [2,2;17,4]	15,5 [7,2;29,3]	0,280	0,0136

**Примечания.** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни (p<sub>1</sub> - между показателями в дебюте p<sub>2</sub> - между показателями перед радикальным лечением). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,007.

В таблице №16 представлен анализ пациентов, у которых ДТЗ манифестировал старше 10 лет, в зависимости от метода радикального лечения.

На момент манифестации заболевания все проанализированные показатели статистически значимо не различались в зависимости от последующего выбора радикального лечения.

Объем щитовидной железы также статистически значимо больше в группе пациентов, которым проведена тиреоидэктомия ( $p=0,00006$ ), что также с большей вероятностью обусловлено изначальным направлением пациентов с большим объемом на оперативное лечение. Таб.16

У 11 пациентов имелись побочные явления от проводимой тиреостатической терапии: у 6 детей - лейкопения и нейтропения, у 4 пациентов - аллергические реакции, у 1 ребенка - повышение уровня трансаминаз в крови. Рис.12

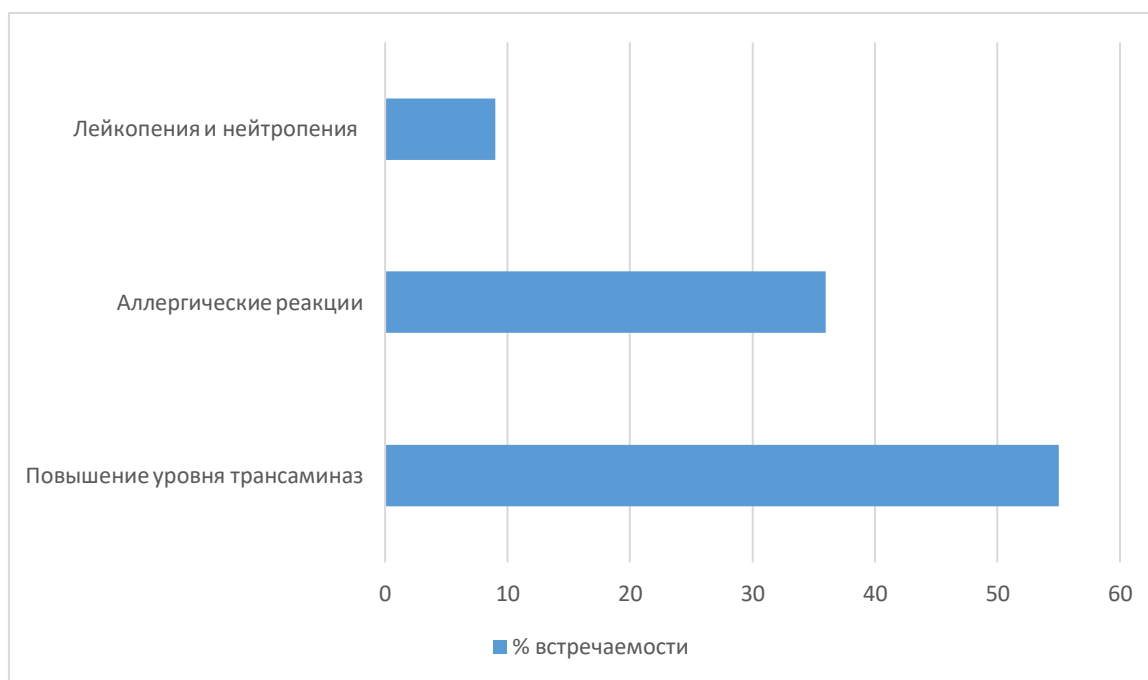


Рис. 12 Частота побочных реакций на фоне тиреостатической терапии

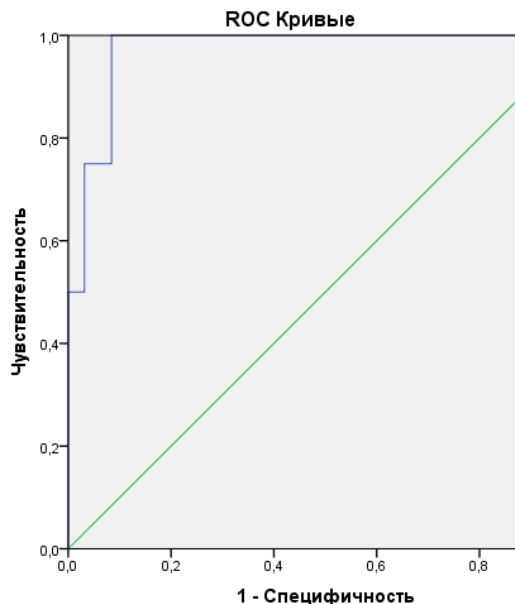
РЙТ была проведена 99 пациентам, медиана возраста на момент радикального лечения составила 14,3 [12,2;16,4] лет. У 19 пациентов (19,2%) отмечался объем щитовидной железы более 55 см<sup>3</sup>, медиана объема щитовидной железы составляла 30,1 см<sup>3</sup> [22,5; 46,0]. При предварительном обследовании по данным ультразвукового исследования ни у кого узловых образований щито-

видной железы выявлено не было. Медиана активности  $I^{131}$  составила 920 МБк [740;1080]. Всем пациентам перед проведением РЙТ проводилась сцинтиграфия щитовидной железы с Тс-99м-пертехнетатом. С помощью данного исследования определялся индекс захвата технеция. Медиана индекса захвата технеция составила 14,8% [8,9; 23,9]. Корреляционный анализ выявил умеренную положительную корреляционную зависимость между индексом захвата технеция и активностью  $I^{131}$  ( $r= 0,4$ ).

#### **4.2.2 Катамнез после радиойодтерапии**

Гипотиреоз после проведения РЙТ развивался через 1-4 месяца, у большинства детей через 1-2 месяца, всем детям назначалась терапия левотиросином натрия. Медиана дозы левотиросина натрия среди всех пациентов после проведенной радиойодтерапии составила 100 мкг в сутки [75;125]. В нашем исследовании ухудшение течения офтальмопатии отмечалось у 1 пациента после РЙТ (2,4%), потребовавшее проведения пульс-терапии в дальнейшем. Четырем пациентам потребовалось проведение повторной процедуры РЙТ, согласно результатам построенной ROC-кривой, риск повторного применения РЙТ выше при объеме более 55 см<sup>3</sup>, рис. 13. Во всех 4 случаях объем щитовидной железы составлял более 55 см<sup>3</sup> (67,8, 87,6, 94,5, 56 см<sup>3</sup>), после чего развился гипотиреоз (через 1-2 месяца после повторной РЙТ). Медиана первой дозы радиофармпрепарата у данных пациентов составила 920 МБк [740;1080]. Медиана активности РЙТ при повторном проведении – 600 МБк [575;845].





#### Площадь под кривой

Переменные результата проверки: VAR00001

Об- ласть	Стандартная ошибка <sup>a</sup>	Асимпто- тическая знч. <sup>b</sup>	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,971	,021	,001	,930	1,000

a. В соответствии с непараметрическим предположением

b. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

Рис. 13 ROC-кривая зависимости объема ЩЖ и риска повторного проведения РЙТ

Таким образом, РЙТ была проведена 99 детям, у большинства пациентов эффект от проведенной процедуры наступил в течение 2-3 месяцев. У 4 пациентов выявлен рецидив тиреотоксикоза, в связи с которым потребовалось повторное проведение РЙТ, а у 1 –ухудшение течения офтальмопатии.

## ГЛАВА 5.

### ЭНДОКРИННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

Среди 178 пациентов с ДТЗ ЭОП была выявлена у 86 пациентов (48,3%), из них 16 мальчиков и 70 девочек. У всех пациентов отмечался двусторонний экзофтальм. Медиана возраста детей с ЭОП составляла 15,3 [12,7;17,0] лет.

ЭОП выявлена у 45 пациента из 79, кому проведено оперативное лечение (57,0%). Медиана возраста оперативного лечения пациентов с ЭОП составила 15,2 лет [12,7;17,1]. Среднеактивная ЭОП (CAS=3) выявлена в 5 случаях (11,1%), у оставшихся 40 пациентов отмечалась неактивная стадия ЭОП (CAS<3). У большинства детей с ЭОП (55,6%), заболевание манифестировало в возрасте старше 10 лет, а у 20 пациентов - в возрасте до 10 лет.

ЭОП выявлена у 41 пациента из 99, кому проведена РЙТ (41,4%). Медиана возраста пациентов на момент проведения РЙТ с ЭОП составила 15,3 лет [12,9;16,8]. У всех детей отмечалась низкая активность процесса (CAS<3). У большинства детей с ЭОП (53,7%), заболевание манифестировало в возрасте старше 10 лет, а у 19 пациентов - в возрасте до 10 лет.

Перед проведением РЙТ 2 пациентам была назначена терапия глюкокортикоидами в связи с риском ухудшения течения ЭОП из-за выявленного небольшого отека мышц по данным МРТ орбит.

#### 5.1 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

МРТ орбит была проведена 73 пациентам (16 мальчиков, 57 девочек), медиана возраста постановки диагноза составила 12,1 [9,7;13,4] лет.

Одной из частых жалоб на момент начала заболевания у детей была психоэмоциональную лабильность (37%, n=27), в 36% (n=26) на тахикардию и 30% (n=22) случаев жалобы на увеличение щитовидной железы, 24% (n=18) – снижение веса и у 23% пациентов (n=17) – тремор. Реже дети жаловались на экзофтальм (20%, n=15), потливость (14%, n=10), частый жидкий стул (12%,

n=9), повышение артериального давления (4%, n=3), выпадение волос (1%, n=1), рис.14.

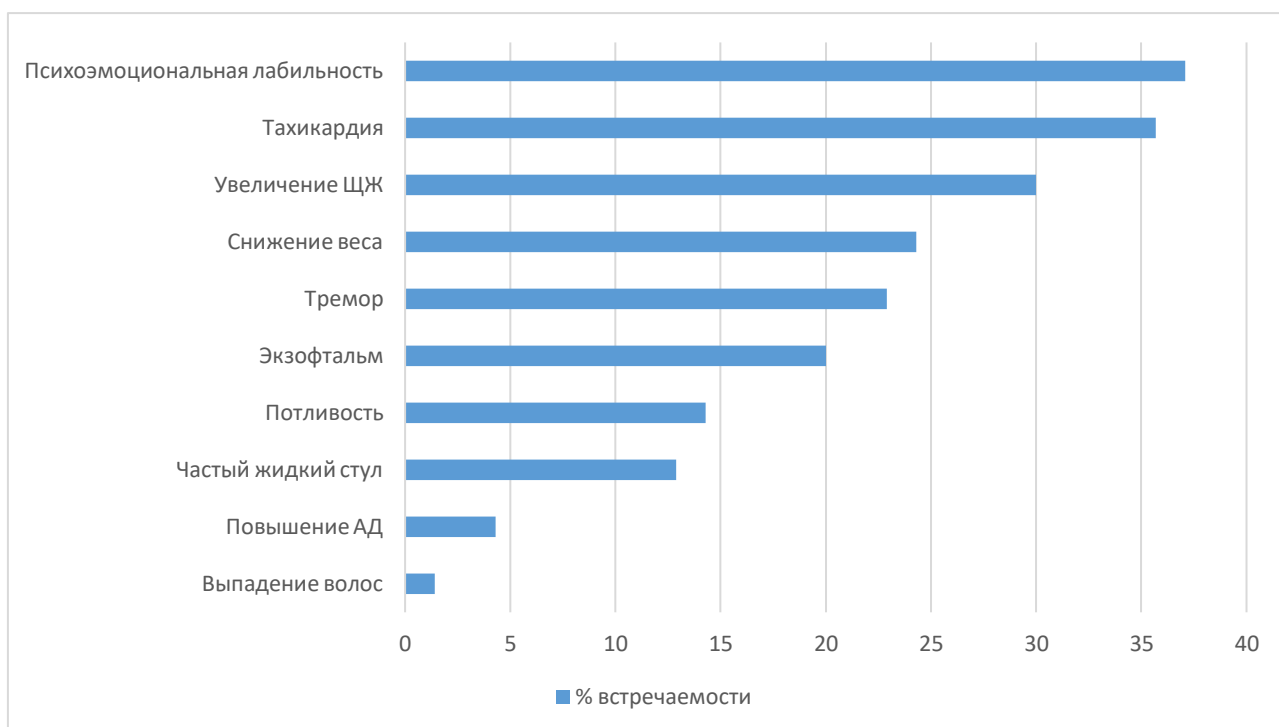


Рис.14 Жалобы на момент манифестации ДТЗ у детей с ЭОП.

При гормональном обследовании по месту жительства медиана уровня ТТГ составила 0,01 [0,0025;0,03] мкМЕ/мл, медиана уровней Т3св. и Т4св. – 18,7 пмоль/л [10,6;30,9] и 49.2 пмоль/л [34,2;63.3]. У всех детей имелся повышенный титр АТ к рецептору ТТГ, медиана составила – 15,3 МЕ/мл [5,6;28,9]. Медиана объема щитовидной железы составляла – 21,1 см<sup>3</sup> [14,8;31,5].

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России все пациенты получали тиреостатическую терапию. Медиана срока лечения тиреостатиками в данной группе пациентов до проведения радикального лечения составила 3,0 года [1,7;4,4], медиана дозы тиамазола составляла 0,26 мг/кг/сут [0,14;0,37]. У 3 детей отмечалась нейтропения и лейкопения на фоне тиреостатической терапии, повышения печеночных трансаминаз ни у одного пациента выявлено не было.

Всем пациентам было проведено радикальное лечение по поводу ДТЗ: 30 пациентам оперативное лечение, 43 пациентам радиойодтерапия.

Медиана возраста оперативного лечения пациентов с ЭОП составила 15,2 лет

[12,8;17,0]. Высокая активность процесса ЭОП выявлена в 5 случаях (16,7%). У 24 пациентов (80%) ДТЗ манифестировал в возрасте 9–18 лет; у 6 пациентов (20%) — в возрасте 3–9 лет. У 15 пациентов (50%) отмечалась неактивная стадия ЭОП, у 10 (33%) — данных за наличие ЭОП не получено.

Медиана возраста на момент проведения радиойодтерапии составила 14,3 [12,2;16,4] лет. У 32 пациентов (74%) ДТЗ манифестировал в возрасте 9–18 лет; у 11 пациентов (26%) — в возрасте 3–9 лет. Перед проведением радиойодтерапии 2 пациентам (5%) проводился курс перорального приема глюкокортикостероидов. Ухудшение течения офтальмопатии отмечалось у 1 пациента после РЙТ (2%), потребовавшее проведения пульс-терапии в дальнейшем.

## **5.2 Магнитно-резонансная томография орбит при эндокринной офтальмопатии**

Пациенты, которым была проведена МРТ орбит были поделены на 2 группы. В 1 группу включены пациенты, которым было проведено оперативное лечение (n=30), во 2 группу пациенты, кому проведена РЙТ (n=43).

По результатам МРТ орбит в 1 группе пациентов у 5 пациентов отмечалось утолщение прямых мышц, у 15 пациентов выявлен экзофтальм (задний контур глазных яблок расположен кзади от межскуловой линии на OD Me 6,4 [5;7,9] и OS Me 6,1 [5;7,1]).

У 3 пациентов выявлено утолщение век, а у 2 пациентов и утолщение, и отек век. У 2 из этих пациентов отмечалось также утолщение мышц, поднимающих веко. У 1 пациента — только утолщение мышц, поднимающих веко.

У 4 пациентов выявлено утолщение и отек верхних косых мышц.

По результатам МРТ орбит 3 пациентам был назначен курс пульс-терапии глюкокортикостероидами с положительным эффектом в виде уменьшения отека мышц.

По результатам МРТ орбит во 2 группе пациентов у 3 пациентов отмечалось утолщение прямых мышц, у 22 пациентов выявлен экзофтальм (задний кон-

тур глазных яблок расположен кзади от межскуловой линии на OD Me 8,0 [7,7;8,8] и OS Me 8,0 [7,7;8,8]).

У 1 пациента выявлено утолщение век, а у 3 пациентов и утолщение, и отек век. Ни у кого из этих пациентов не отмечалось утолщение мышц, поднимающих веко. У 2 пациентов выявлено утолщение и отек верхних косых мышц. По результатам МРТ орбит 2 пациентам был назначен курс перорального приема глюкокортикостероидов перед проведением радиойодтерапии.

Проанализированы пациенты, которым проводилась МРТ орбит с режимом STIR (n=25). Отмечается слабая отрицательная корреляция SIR нижней прямой мышцы с клиническими признаками активности ЭОП по шкале CAS ( $r=-0,2$ ). У пациентов медиана SIR составила в среднем: верхняя прямая мышца — 1,42 [1,24;1,54], нижней прямая мышца — 1,62 [1,43;1,72], медиальная прямая мышца — 1,46 [1,32;1,59], латеральная прямая мышца — 1,43 [1,34;1,61]. Наибольшие изменения в виде минимальных и максимальных значений SIR регистрировались в верхней прямой мышце.

По результатам нашего анализа интенсивность сигнала глазодвигательных мышц коррелировала с тяжестью ЭОП (для интенсивности сигнала верхней прямой мышцы —  $r=0,01$ , для интенсивности сигнала нижней прямой мышцы —  $r=0,422$ , для интенсивности сигнала медиальной прямой мышцы —  $r=0,491$ , для интенсивности сигнала латеральной прямой мышцы —  $r=0,449$ ).

Таким образом, проведение МРТ орбит у детей с ДТЗ и ЭОП доказало возможность с помощью данного исследования диагностировать ЭОП с минимальной степенью активности. ЭОП низкоактивной стадии выявлена с помощью МРТ орбит в 10,9%. Выявление активности процесса с помощью МРТ орбит позволяет рекомендовать проведение иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами.

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2.** Пациентка А. 17 лет 11 мес.

Диагноз диффузный токсический зоб установлен в возрасте 13 лет 6 мес. По результатам лабораторного обследования: ТТГ - 0,04 мкМЕ/мл, св.Т4 - 44,94 пмоль/л), титр антител к рецептору ТТГ – 19,97 МЕ/л, была инициирована

тиреостатическая терапия тиамазолом. Через 2 года после манифестации заболевания отмечалось выраженное увеличение общего объема щитовидной железы (объем = 139 см<sup>3</sup>).

Впервые обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 16 лет 8 мес. По результатам лабораторного обследования отмечался уровень ТТГ 0,001 мМЕ/л; Т4св. 11,97 пмоль/л, Т3св. 10,64 пмоль/л, АТрТТГ 190,1 МЕ/л. При поступлении обращал на себя внимание выраженный двусторонний экзофтальм, увеличение щитовидной железы. По результатам ультразвукового исследования общий объем щитовидной железы составил 167,1 см<sup>3</sup>

Проведено МСКТ орбит: КТ-картина экзофтальма, утолщения наружной прямой глазодвигательной мышцы, натяжения зрительных нервов, увеличения слезных желез. В результате офтальмологического обследования установлен диагноз: OU - Эндокринная офтальмопатия, неактивная (CAS 2/7), средней степени тяжести. Лагофтальм. OS - Помутнение роговицы.

Учитывая рецидивирующее течение заболевания, сохраняющийся высокий титр АТрТТГ и наличие ЭОП средней степени тяжести, принято решение об оперативном лечении. 11.12.2019г выполнена тиреоидэктомия с интраоперационным нейромониторингом.

С целью предоперационной подготовки были выполнены перебульбарные инъекции Дипроспана.

В послеоперационном периоде была назначена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 125 мкг в сутки, также отмечалось снижение уровня кальция 1,15 ммоль/л и ПТГ 6,39 пг/мл, что потребовало назначения препаратов кальция и альфакальцидола (в дозе 1500 мг в сутки и 1 мкг в сутки соответственно).

Через 1 месяц после оперативного лечения возобновились жалобы на светобоязнь, слезотечение, покраснение век, склер, болезненность в области глазных яблок. По результатам экзофтальмометрии выявлена отрицательная ди-

намика (OS 22мм от 11.2019 г., 25.5 мм - от 03.2020; OD 23 мм от 11.2019; 28 мм - от 03.2020 г.). МРТ орбит: МР-картина симметричной двусторонней гиперплазии ретроорбитальной клетчатки с формированием симметричного экзофтальма.

В связи со сложившейся ситуацией принято коллегиальное решение о целесообразности проведения пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500 мг 1 раз в неделю в течение 4 недель.

При проведении контрольных МРТ орбит (через 1 месяц и 9 месяцев после окончания пульс-терапии): МР-картина липогенного экзофтальма без утолщения глазодвигательных мышц. Отмечена прогрессивная положительная динамика в виде уменьшения экзофтальма, гидратации ретробульбарной клетчатки. Нежелательные явления не наблюдались.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует возможность применения данного метода при лечении активной стадии ЭОП у детей. В данном случае отмечалась стабильная положительная динамика течения ЭОП, отсутствие нежелательных явлений на фоне внутривенного введения больших доз глюкокортикоидов.



Рис. 15 Выраженный двухсторонний экзофтальм, требующий проведения пульс-терапии ГКС



Рис. 16 Положительная динамика в виде уменьшения экзофтальма после проведения пульс-терапии ГКС.



Рис. 17 Увеличенная щитовидная железа ( $V=167,1 \text{ см}^3$ ), у пациентки в возрасте 16 лет 9 мес. (перед проведением оперативного лечения)

**Клинический случай №3, пациентка Р., 13 лет**

Диагноз диффузный токсический зоб установлен в возрасте 11 лет. По результатам лабораторного обследования: ТТГ -  $0,01 \text{ мкМЕ/мл}$ , Т4св. -  $29 \text{ пмоль/л}$ , титр антител к рецептору ТТГ –  $17,1 \text{ МЕ/л}$ , была инициирована тиреостатическая терапия тиамазолом. На фоне лечения отмечались частые рецидивы тиреотоксикоза.



Впервые обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 11 лет 10 месяцев. При поступлении по результатам лабораторного обследования отмечался субклинический гипертиреоз на фоне терапии тиамазолом 20 мг в сутки (ТТГ 0,008 мМЕ/л; Т4св. 11,32 пмоль/л, Т3св. 6,05 пмоль/л), титр АТрТТГ составлял 28,6 МЕ/л. При осмотре обращали на себя внимание симметричный двусторонний экзофтальм, выраженная инъекция склер и отечность век.

Проведена МРТ орбит: МР–картина отека экзофтальма с утолщением и отеком глазодвигательных мышц. В результате офтальмологического обследования установлен диагноз: OU Эндокринная офтальмопатия, средней степени тяжести, низкоактивная фаза. Ретракция век. Лагофтальм. OS Кератопатия.

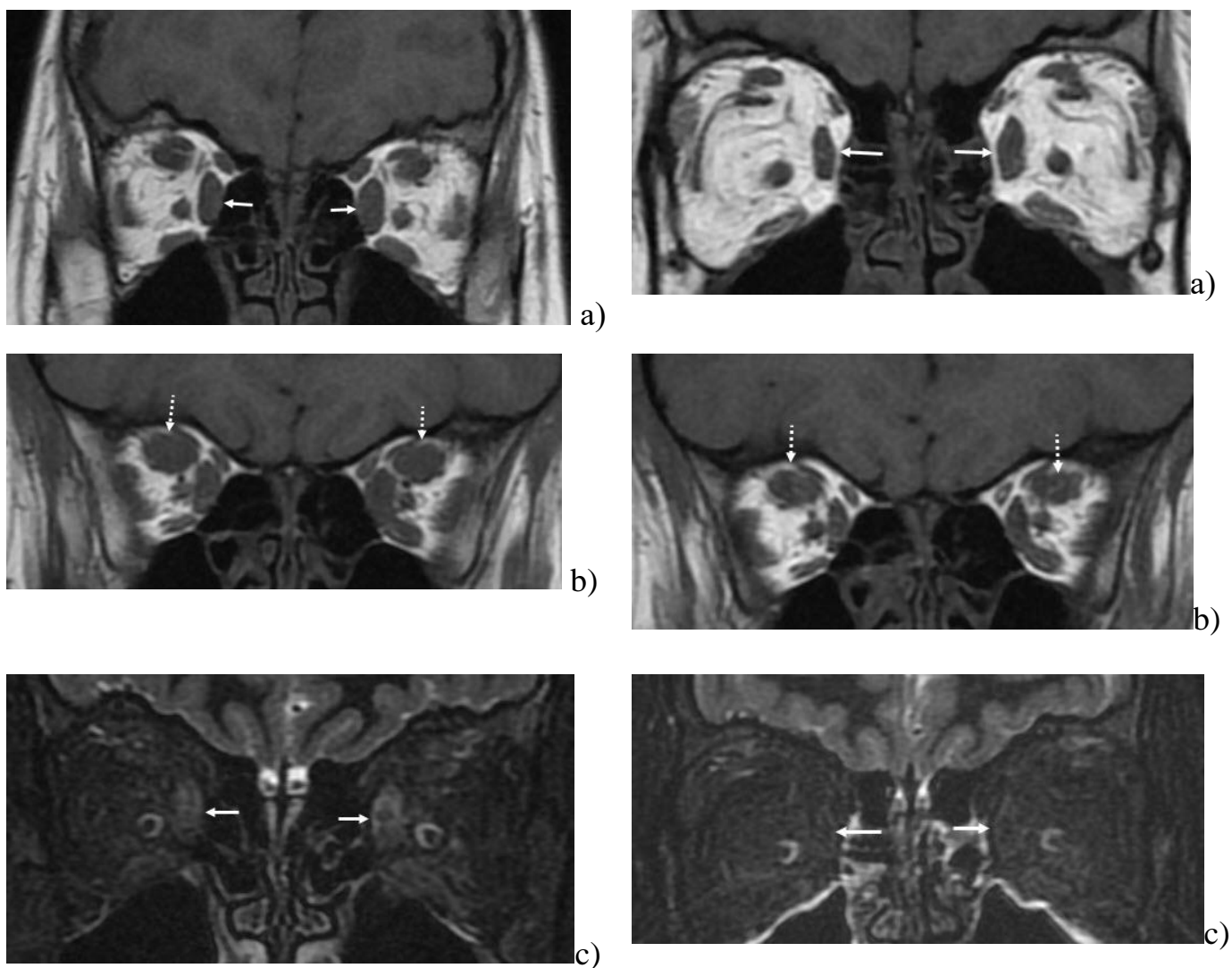
Учитывая данные МРТ орбит, данные офтальмологического статуса, рекомендовано выполнение пульс-терапии метилпреднизолоном. Суммарная доза пульс-терапии глюкокортикостероидами за время лечения составила метилпреднизолона 1500 мг и преднизолона 5700 мг. После проведенного лечения по данным МРТ орбит (умеренно положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности отека верхних прямых мышц) и офтальмологического осмотра отмечалась положительная динамика.

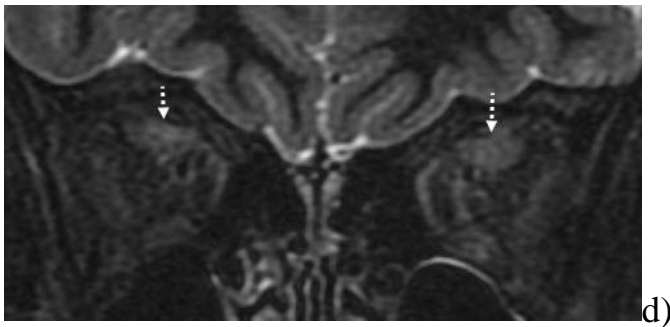
Учитывая рецидивирующее течение заболевания, сохраняющийся высокий титр АТрТТГ и наличие ЭОП средней степени тяжести, принято решение об оперативном лечении. 14.10.2019г выполнена тиреоидэктомия с интраоперационным нейромониторингом. В послеоперационном периоде начата заместительная терапия левотироксином натрия, осложнений после проведенной тиреоидэктомии не отмечалось.

На рисунках 18, 19 представлены данные МРТ орбит в режиме STIR T2. На рисунке 18 визуализируется утолщение медиальных прямых мышц (белые стрелки), верхних прямых мышц (пунктирные стрелки). В режиме T2 STIR визуализируются жидкостные включения (отек) медиальных и прямых

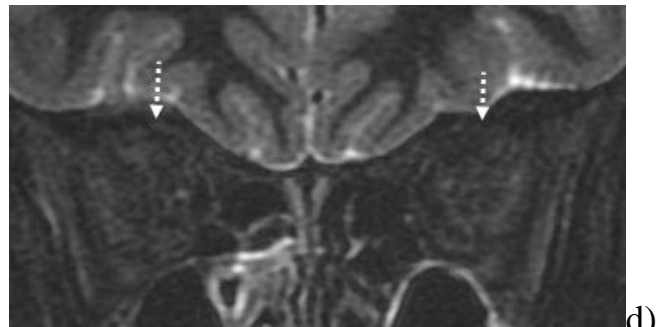
мышц, а также отек верхних век (желтые стрелки). На рисунке 19 визуализируется уменьшение степени выраженности толщины медиальных и верхних прямых мышц (a,b), а также уменьшение отека от них (c,d), уменьшение степени выраженности отека верхних век (e).

Таким образом, данный клинический случай также демонстрирует эффективность данного метода при лечении активной фазы ЭОП в детском возрасте. В данном случае не отмечались побочные явления на фоне внутривенного введения ГКС.

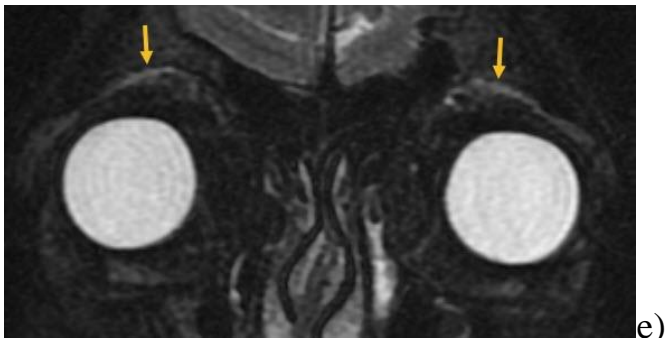




d)



d)



e)



e)

Рис. 18. МРТ орбит у пациентки в до проведения пульс-терапии в 2020 году

а,б) Т1-ВИ, корональная плоскость, с,д,е) Т2 STIR корональная плоскость. Визуализируется утолщение медиальных прямых мышц (белые стрелки), верхних прямых мышц (пунктирные стрелки).

Рис. 19. МРТ орбит после проведения пульс-терапии (2022 год) а,б) Т1-ВИ, корональная плоскость, с,д,е) Т2 STIR корональная плоскость.

## ГЛАВА 6.

### ТОКСИЧЕСКИЙ УЗЛОВОЙ ЗОБ У ДЕТЕЙ.

#### 6.1 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

По результатам проведенного обследования в нашу группу включен 21 ребенок с ТУЗ из 199 детей с гипертиреозом. Возраст на момент обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России составил от 6,9 до 17,9 лет (14,8 [13,1;15,5] лет). Распределение по полу: 16 девочек (76,2 %) и 5 мальчиков (23,8%).

Средний возраст детей на момент манифестации заболевания составлял - 13,4 [11,5;14,7] лет. Следует отметить, что более чем в половине случаев (52,4%, n=11) ТУЗ протекал без явных клинических симптомов и узел в щитовидной железе был выявлен «случайно» на профилактическом осмотре. Однако, при углубленном анализе анамнестических данных у каждого третьего ребенка (36,4%, n=4) имелись такие жалобы как слабость (25%, n=3), повышенная утомляемость (25%, n=3), тахикардия (25%, n=3), раздражительность (55%, n=6), нарушения сна (55%, n=6). Родители остальных детей (n=10) активно обратились к педиатру с жалобами на увеличение «объема шеи» и деформацию ее контуров. В половине случаев (n=5) зоб был единственной жалобой, у другой половины имелись жалобы на слабость (50%, n=5), повышенную раздражительность (40%, n=4), плаксивость (20%, n=2), чувство нехватки воздуха (20%, n=2), нарушения сна (10%, n=1), ощущение сердцебиения (30%, n=3).

Все дети в течение первого года после диагностики узлового зоба были направлены для дополнительного обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Медиана длительности наблюдения до проведения радикального лечения составила 0,34 лет [0,2;1,06], что статистически значительно меньше, чем у пациентов с ДТЗ (p=0,007). Средний возраст детей (n=21) при поступлении в детскую клинику составлял 14,8 [13,1;15,5] лет. Более половины детей - 57% (n=12) не получали тиреостатической терапии, остальные дети (43%, n=9) получали тиамазолом (Медиана 0,205 мг/кг

[0,15;0,31]), дозы тиамазола при лечении ТУЗ и ДТЗ статистически значимо не отличались ( $p=0,76$ ). Медиана длительности терапии составила 1,5 месяца [0,87;2,63]. У пациентов на терапии достигнута клиничко-лабораторная компенсация.

## 6.2 ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

При гормональном обследовании по месту жительства у 38% детей ( $n=8$ ) выявлен субклинический гипертиреоз, у большинства детей (62%,  $n=13$ ) - манифестный тиреотоксикоз. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с манифестным тиреотоксикозом объем узловых образований был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с субклиническим тиреотоксикозом. При отсутствии отличий уровней Т4св. у пациентов с манифестным тиреотоксикозом статистически значимо повышены уровни Т3св. и снижен уровень ТТГ, что диктует необходимость обязательного определения уровня Т3св. у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ, таблица №17.

Таблицам №17. **Лабораторно-инструментальные данные пациентов с ТУЗ при первичном обследовании по месту жительства.**

Параметр	субклинический тиреотоксикоз ( $n=8$ )	манифестный тиреотоксикоз ( $n=13$ )	<b>p</b>
Возраст, лет	13,0 [11,2;14,3]	13,7 [11,7;15,3]	0,93
ТТГ мМЕ/л	0,07 [0,04;0,2]	0,01 [0,008;0,02]	0,015
Т4св. пмоль/л	12,7 [10,8;14,6]	19,7 [14,9;27,0]	0,09
Т3св., пмоль/л	4,2 [4,1 ;4,6]	8,3 [7,1;10,7]	<b>0,0005</b>
АТрТТГ, МЕ/л	0,3	0,3	-
Объем ЩЖ (см <sup>3</sup> )	14,9 [9,9;19,4]	17,0 [9,8;25,1]	0,585
Объем узла (см <sup>3</sup> )	2,59 [0,54;4,5]	8,3 [4,7;10,9]	0,021

**Примечание:** Ме [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p<0,007$ .

Корреляционный анализ выявил умеренную обратную корреляционную зависимость между объемом узла и уровнем ТЗсв. ( $r = -0,39$ ).

Таким образом, в дебюте заболевания у детей с узловым токсическим зобом степень выраженности тиреотоксикоза может быть различной, однако в случаях манифестного тиреотоксикоза объем узла был статистически значимо больше, чем у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России показатели гормонального статуса у пациентов без лечения в среднем соответствовали субклиническому тиреотоксикозу (таблица №18). Из 12 пациентов, не получавших лечение, у 8 пациентов (67%) сохранялся субклинический гипертиреоз, у 4 пациентов (33%) – манифестный тиреотоксикоз.

Таблицам №18. Данные динамического наблюдения у пациентов в зависимости от терапии.

	Тиреостатическая терапия (n=9)	Без терапии (n=12)	p<0,05
Возраст, лет	14,8 [9,1;15,1]	14,9 [13,2;16,5]	p = 0,145
ТТГ мМЕ/л	1,79 [0,03;9,90]	0,02 [0,002;0,39]	p = 0,028
св.Т <sub>4</sub> пмоль/л	10,4 [8,93;11,2]	13,2 [10,87;14,33]	p = 0,086
св.Т <sub>3</sub> , пмоль/л	4,6 [3,96;5,23]	6,1 [5,3;7,1]	p = 0,004
Объем ЩЖ (см <sup>3</sup> )	18,7 [13,5;28,3]	11,6 [10,6;20,95]	p=0,37
Объем узла (см <sup>3</sup> )	9,9 [7,2;17,2]	6,8 [3,6;12,5]	p=0,39

**Примечание:** Ме [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,007$ .

У 8 пациентов (38%) по результатам УЗИ щитовидной железы выявлена повышенная васкуляризация в объемном образовании (рис.20), что наиболее характерно для пациентов с токсическим узловым зобом, однако зачастую повышенная васкуляризация не отмечается при ультразвуковом исследовании.

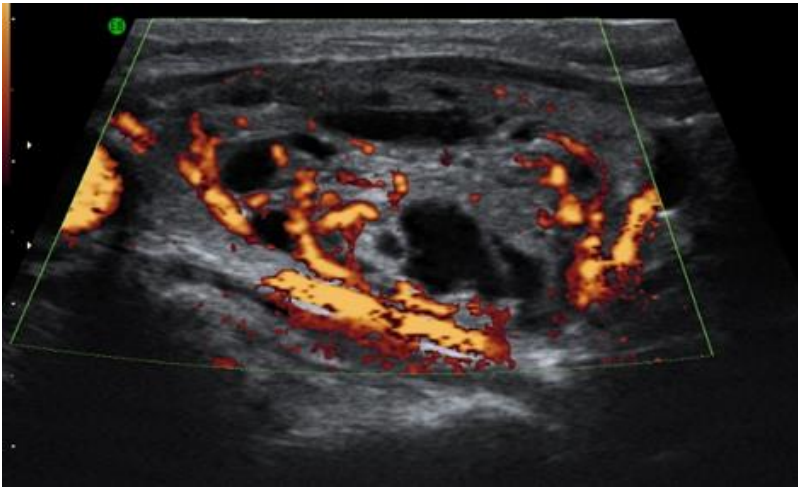


Рис.20 Продольное изображение узлового образования в режиме энергетического доплеровского картирования у пациента 12 лет с токсическим узловым зобом.

С диагностической целью всем пациентам (n=21) была проведена сцинтиграфия щитовидной железы, по результатам которой у всех пациентов был выявлен «горячий узел». Рис. 21

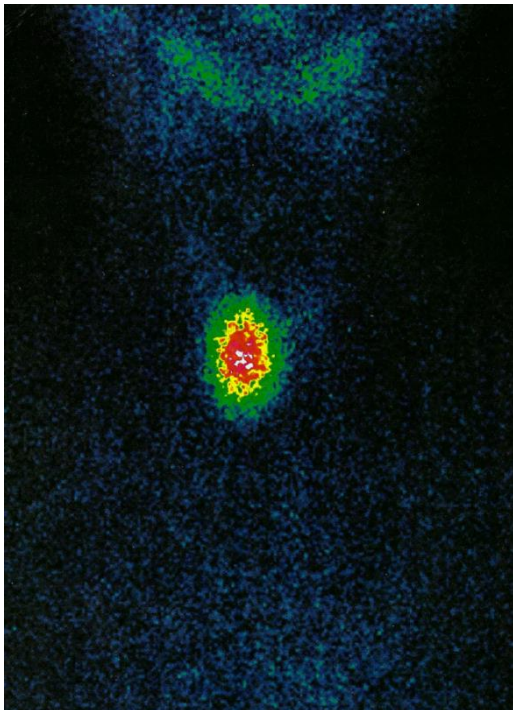


Рисунок 21. Активно функционирующий узел («горячий узел») по данным сцинтиграфии щитовидной железы с Tc-99m-пертехнетатом у пациента 13 лет с токсическим узловым зобом.

Тонкоигольная аспирационная биопсия была выполнена 18 из 21 детей: цитологическая картина у 11 пациентов (61%) соответствовала доброкачествен-

ственным изменениями (узловой коллоидный зоб или аденоматозный зоб) - Bethesda II, у 4 пациентов (22%) – фолликулярной опухоли - Bethesda IV, у 3 детей исследование оказалось неинформативным. По техническим причинам 3 пациентам биопсия не проводилась.

### **6.3 СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Всем пациентам с ТУЗ проводилось радикальное лечение. Двум пациентам из 21 с ТУЗ проведена радиоiodтерапия, а 19 – оперативное лечение. В обоих случаях у пациентов, которым проведена РЙТ, цитологическая картина соответствовала Bethesda II. Объем щитовидной железы составил 10,8 и 7,1 см<sup>3</sup>, а объем узловых образований 4,5 и 2,4 см<sup>3</sup> соответственно (TIRADS 2). В обоих случаях РЙТ была проведена в связи с небольшим размером узла и настойчивым желанием родителей.

19 пациентам (91%) было проведено хирургическое лечение (гемитиреоидэктомия): 18 пациентам в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 1 пациенту по месту жительства. По результатам морфологического исследования послеоперационного материала у 11 детей (58%) диагностирован активно пролиферирующий коллоидный зоб (рис. 22a,b,c; рис. 23), у 8 (42%) - фолликулярная аденома щитовидной железы (рис. 24a,b; рис. 25a,b).



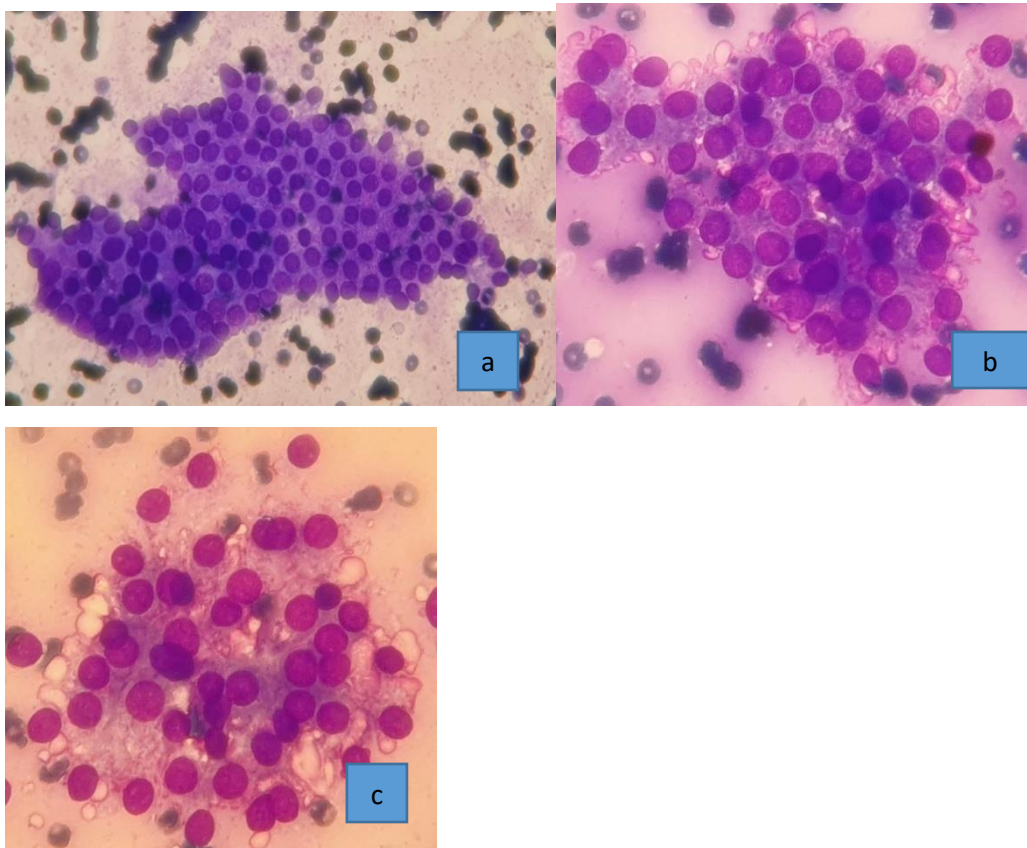


Рис. 22 а, б, с Цитограмма узлового коллоидного активно пролиферирующего зоба с формированием фолликулярных и трабекулярных структур и вакуолей резорбции коллоида (b,c) окраска Азур-эозин , увеличение 40х (а), 100 х (b,c) (собственное наблюдение)

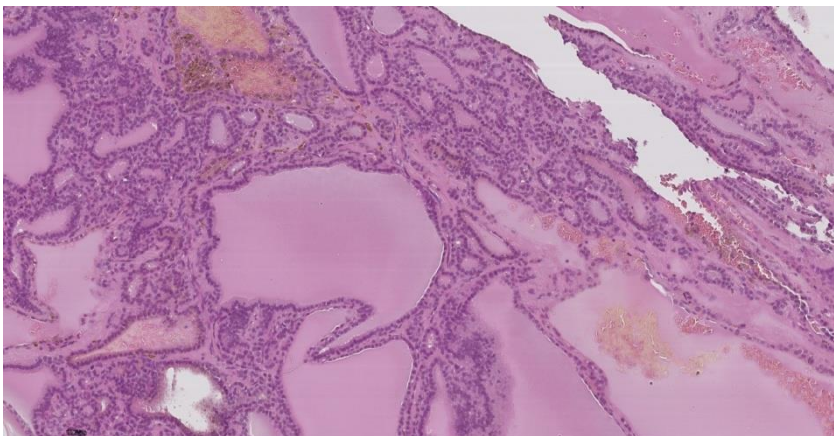


Рис. 23 Узловой активно пролиферирующий зоб с варьированием формы и размера фолликулов, очагом кровоизлияния и скоплением гемосидерофагов, окраска Гематоксилин-Эозин, увеличение 20х.

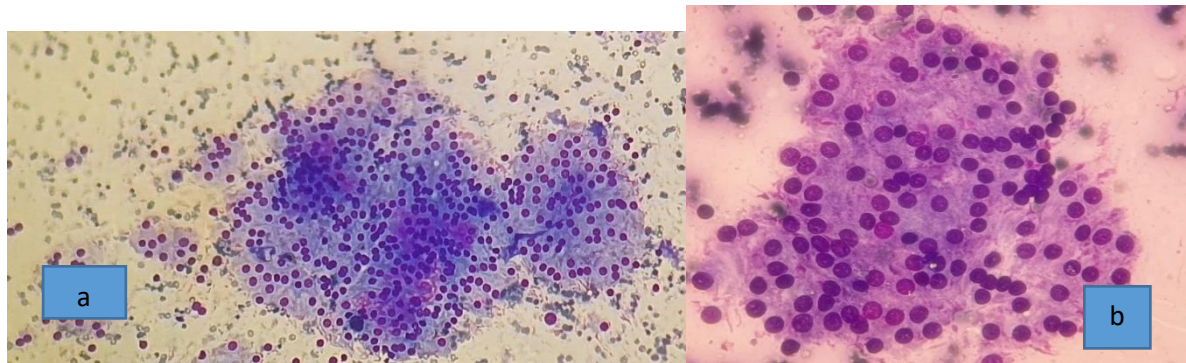


Рис. 24 а,б Цитограмма активно пролиферирующего (аденоматозного) зоба, окраска Азур-Эозин, увеличение 10х (а), 100х (б)

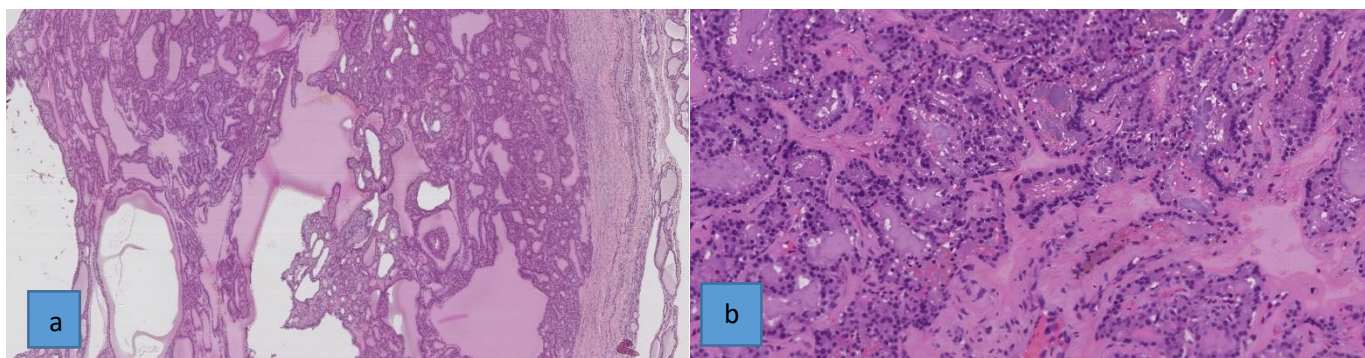


Рис. 25 а, в Узловой микрофолликулярный коллоидный зоб с очагами сосочковой пролиферации фолликулярного эпителия, окраска Гематоксилин-Эозин, увеличение 20 х (а) 40х(б) (собственное наблюдение)

Таблица №19. Соотношение цитологической и морфологической картина у детей с токсическим узловым зобом.

Результаты ТАБ (n=18)	n	Результаты гистологии (n=19)	
		Фолликулярная аденома	Активно пролиферирующий зоб
Bethesda I (неинформативна)	3	1	2
Bethesda II	11	4	7
Bethesda IV	4	2	2
не проводилась	1	1	-

Обращает на себя внимание тот факт, что фолликулярная аденома выявлялась как у пациентов с Bethesda IV (2/4), так и у пациентов с установлен-

ным на дооперационном этапе доброкачественном заключении - Bethesda II (4/11) и в 1 случае фолликулярная аденома обнаружена у пациента без предварительно проведенной ТАБ. У остальных пациентов гистологическая картина соответствовала активно пролиферирующему, коллоидному в разной степени зобу, таблица №19.

Катамнестический мониторинг 14 пациентов показал, что у 10 пациентов в течение года после радикального лечения сохранялся эутиреоз, у 4 развился гипотиреоз, потребовавший назначения заместительной терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами проанализирован возраст манифестации заболевания и возраст проведения радикального лечения детей с диффузным токсическим зобом, рисунок 2. В группе детей с ДТЗ ранняя манифестация заболевания (до 10 лет) имела у 82 пациентов, старше 10 лет заболевание началось у 96 детей, при этом медиана длительности последующей медикаментозной терапии в общей группе составляла 3,1 года [1,9;4,4]. Средний возраст проведения радикального лечения в общей группе детей с ДТЗ составлял 14,3 [12,1;16,6] лет, и статистически значимо отличались в зависимости от возраста начала заболевания ( $p < 0,05$ ).

Радикальное лечение проводилось детям в среднем через 3,1 года после начала тиреостатической терапии в виду ее неэффективности (рецидивы заболевания, низкая комплаентность). В возрасте до 10 лет радикальное лечение было проведено 16 детям (оперативное лечение – 6 детей, радиоiodтерапия – 10 детей), медиана возраста этих детей составляла 8,9 лет [8,0;9,4] (мин и макс). Старше 10 лет на момент проведения радикального лечения было 162 ребенка, медиана возраста составляла – 15,4 лет [13,1;17,1], 73 детям проведено оперативное лечение (медиана возраста 15,2 лет [12,8;17,1]), 89 – радиоiodтерапии (медиана возраста 15,6 лет [13,7;16,9]). Рис.26

Таким образом, статистически значимой зависимости выбора радикального лечения от возраста пациента не выявлено ( $p = 0,762$ ).

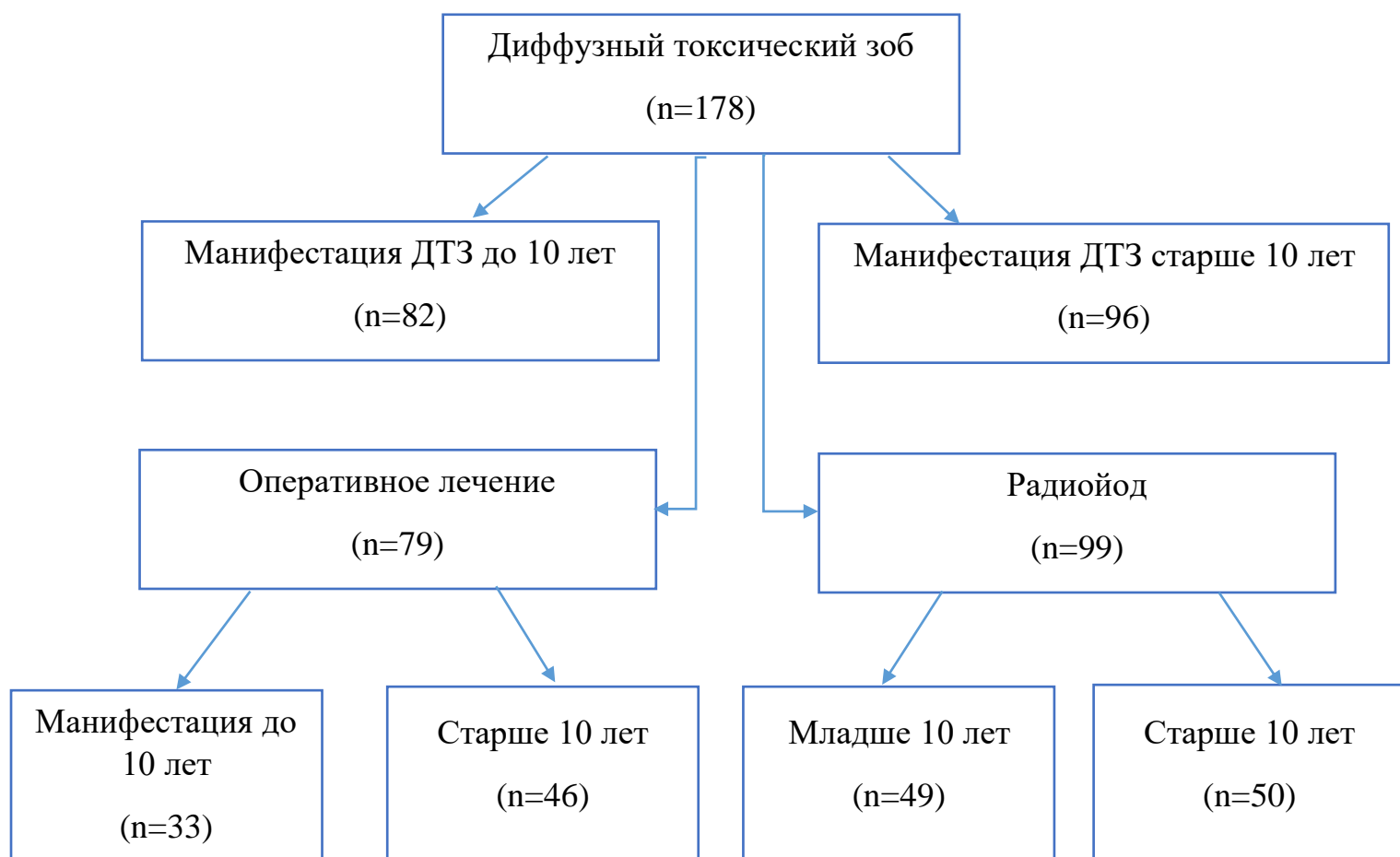


Рис. 26 Распределение пациентов с ДТЗ по возрасту манифестации и возрасту радикального лечения.

Тиреоидэктомия является эффективным радикальным методом лечения ДТЗ (106,153–157), однако во многих странах не самым часто используемым по сравнению с терапией радиоактивным йодом. (103) В нашем исследовании также тиреоидэктомия (44,4%) проводилась реже чем РЙТ (55,6%).

Тиреоидэктомия показана пациентам при рецидивирующем течении заболевания, пациентам с большим зобом или при подозрении на злокачественное новообразование щитовидной железы. По данным проанализированных нами пациентов, построенной ROC-кривой при объеме более 55 см<sup>3</sup> риск возникновения рецидивов тиреотоксикоза выше после проведения РЙТ. Также у детей в возрасте до 5 лет при решении вопроса о радикальном методе лечения методом выбора является оперативное лечение. Чтобы снизить риск рецидива, при хирургическом лечении следует проводить тотальную тиреоидэкто-

мию. (155) В случаях гемитиреоидэктомии или субтотальной тиреоидэктомии риск рецидива составляет 10–15%. На момент операции пациент должен находиться в состоянии эутиреоза.

Несмотря на низкий процент рецидивов после тотальной тиреоидэктомии, пациенты с ДТЗ подвергаются повышенному риску послеоперационных осложнений, включая кровотечение, парез возвратного нерва и гипопаратиреоз. (153,154) Относительная частота осложнений в детском возрасте обычно выше, чем у взрослых, и обратно пропорциональна возрасту ребенка. (158) По данным нескольких исследований частота осложнений составляла от 10 до 20%: 11% у подростков и до 22% у детей до 6 лет, в основном отмечается транзиторный гипопаратиреоз и транзиторный парез гортанного нерва. (159) Тяжелые осложнения такие как: гематома, инфекция, перманентный парез гортанного нерва и перманентный гипопаратиреоз встречаются реже.

Послеоперационный гипопаратиреоз – одно из тяжелых осложнений тиреоидэктомии. (160,161) В большинстве случаев гипокальциемия носит транзиторный характер, но повреждение паращитовидных желез может привести к стойкому гипопаратиреозу.

Транзиторная гипокальциемия чаще развивается у пациентов с гипертиреозом из-за повышенного метаболизма костной ткани (синдром «голодных костей»). (161) Риск транзиторной гипокальциемии может быть снижен у пациентов с ДТЗ за счет предоперационного приема препаратов кальция. (161) В двух крупных ретроспективных исследованиях (Bellantone 2002; Efremidou 2009) сообщалось, что после тиреоидэктомии при ДТЗ транзиторная гипокальциемия наблюдалась у 7,3% пациентов, а постоянная у 0,3–3,4%. (162,163) В нашем исследовании в послеоперационном периоде гипопаратиреоз развился у 21,5% пациентов (17 человек), катамнез показал, что как минимум у 6 из них он носит постоянный характер, у 8 – носил транзиторный характер.

Наиболее опасным осложнением тиреоидэктомии является повреждение возвратных гортанных нервов, приводящее к парезу голосовых связок и возможному нарушению дыхания, требующему трахеостомии. По данным зарубежной литературы отмечается, что риск постоянного пареза возвратного гортанного нерва составляет от 0% до 0,4%, а транзиторный парез возвратного гортанного нерва встречается у 1,3% пациентов. (153) По данным нашего исследования оперативное лечение проводилось под контролем нейромониторинга у 51 пациента. Среди наших прооперированных пациентов послеоперационный парез возвратного гортанного нерва развился у 4 пациентов из 79 (5,1%), у 3 из них он носил транзиторный характер, в 1 случае информации получить не удалось.

Частота злокачественных новообразований у пациентов с сопутствующим гипертиреозом, по некоторым данным, колеблется от 1% до 8%. (114,164,165) Однако недавние исследования показали увеличение частоты рака щитовидной железы у пациентов с гипертиреозом. (166–168) Кроме того, было показано, что злокачественное новообразование, наблюдаемое у этих пациентов, демонстрирует агрессивные гистологические признаки. (167,169) Распространенность рака щитовидной железы у пациентов с гипертиреозом изучается на протяжении многих лет, но точная связь между ними не установлена. Было высказано предположение, что гипертиреоз является фактором защиты от развития злокачественных новообразований. По другим данным, это частично связано с низким уровнем ТТГ, вызывающим подавление роста ткани щитовидной железы и тем самым предотвращающее развитие роста раковых клеток. (103) Наоборот, высокий уровень ТТГ в сыворотке рассматривался в качестве фактора риска по развитию рака щитовидной железы, и эксперименты *in vitro* показали, что ТТГ обладает способностью стимулировать рост фолликулярных клеток щитовидной железы. (103) Метаанализ данных 28 исследований показал, что имеется положительная связь между повышенным уровнем ТТГ и уровнем злокачественности узловых образований щитовидной железы. (170) В то же время недавние исследования пока-

зали, что может существовать связь между низким уровнем ТТГ в сыворотке и злокачественными новообразованиями и даже предполагают повышенную вероятность агрессивного течения у этих пациентов. (164,167,169,171,172) Перекрестные исследования в Европе и США с 2014 по 2017 год показали, что уровни ТТГ в сыворотке крови, находящиеся ниже нормального диапазона, связаны с повышенным риском рака щитовидной железы. (173,174) Кроме того, общенациональное когортное исследование, проведенное в Дании, выявило повышенный риск развития рака щитовидной железы у пациентов с гипертиреозом. Сделано предположение, что имитирующие ТТГ эффекты, вызванные циркулирующими антителами к рецептору ТТГ при ДТЗ, ответственны за повышенный риск злокачественной трансформации. (175) В исследовании, проведенном в Исландии, в качестве объяснения связи между уровнем ТТГ и раком щитовидной железы рассматривается генетическая предрасположенность, а также предполагается, что низкие уровни ТТГ могут приводить к недостаточной дифференцировке клеток щитовидной железы, и способствуют высокой предрасположенности к мутациям и злокачественной трансформации. (176) По данным нашего исследования у 19,0 % пациентов были выявлены узловые образования (у 10 пациентов – одноузловой зоб, у 5 пациентов – многоузловой зоб). По результатам морфологического исследования папиллярная карцинома подтверждена у 4 из 15 детей, у остальных 11 детей по данным гистологического исследования - активно пролиферирующий коллоидный зоб.

Тиреоидэктомия, согласно исследованиям, влияет на течение ЭОП меньше, чем РЙТ. (111) Также нельзя не обратить внимание на косвенный положительный эффект хирургического вмешательства, связанный со снижением уровня АТрТТГ в сыворотке крови. (112) Однако в рандомизированном проспективном исследовании у 16 из 191 пациента с легкой степенью ЭОП, которые наблюдались в течение 5 лет, отмечалось прогрессирование ЭОП на фоне снижения уровня АТрТТГ в сыворотке крови. По данным нашего ис-



следования у одного пациента отмечалось прогрессирование ЭОП, потребовавшее применения пульс-терапии глюкокортикоидами.

Преимуществами РЙТ являются относительно низкая стоимость, простота введения препарата и относительная безопасность. (177) Относительным противопоказанием к проведению РЙТ является наличие ЭОП. В многочисленных исследованиях изучалось влияние РЙТ на развитие или прогрессирование ЭОП, полученные данные неоднозначны. (178) В исследовании, проведенном Kung et al. (179) развитие или прогрессирование офтальмопатии в течение 2 лет наблюдения отмечалось у 22,8% пациентов в группе РЙТ и у 24,0% в группе, получавших тиреостатическую терапию. (92) Однако, в исследовании Bartalena et al. (92) сообщалось, что частота развития или прогрессирования офтальмопатии была значительно выше в группе РЙТ (15,3%), по сравнению с группой на терапии метимазолом (2,7%),  $p < 0,001$ .

В нашем исследовании ухудшение течения офтальмопатии отмечалось только у 1 пациента после РЙТ (3,8%), потребовавшее проведения пульс-терапии.

Целью радикального лечения диффузного токсического зоба является развитие гипотиреоза. По данным исследований после проведения РЙТ у детей эффект достигается у 95% пациентов (89,106), в нашем исследовании РЙТ было эффективным у 93,6% пациентов, четырем пациентам для достижения эффекта потребовалось повторное проведение РЙТ. Согласно результатам построенной ROC-кривой, риск повторного проведения радиойодтерапии выше при объеме щитовидной железы более 55,05 см<sup>3</sup>.

ЭОП представляет собой аутоиммунное заболевание тесно ассоциированное с аутоиммунной патологией ЩЖ. Основным клиническим фактором риска развития ЭОП является курение. Более того, радиоактивный йод, используемый для лечения гипертиреоза, может усугубить течение ЭОП. (178) ЭОП является относительно редким заболеванием (оценочная заболеваемость: 0,54–0,9 случая на 100 000 человек в год у мужчин, 2,67–3,3 случая на 100 000 человек в год у женщин), при этом более часто диагностируются легкие

и непрогрессирующие случаи, а среднетяжелые и тяжелые формы составляют 5–6 % случаев. (180,181) Наличие ЭОП сказывается на качестве жизни даже при легкой степени заболевания. (182–184) У детей с ДТЗ довольно часто отмечаются признаки ЭОП, частота которых составляет от 37% до 67%. (127,128) Хотя связь между ДТЗ и ЭОП до сих пор не совсем ясна, позволяет предположить, что оба заболевания имеют общие патогенетические механизмы. (185) Основными антигенами для аутоиммунных атак рецептора тиреотропного гормона (рТТГ) и ИФР-1, присутствующего не только в фолликулярных клетках щитовидной железы, но и в адипоцитах и фибробластах, расположенных в орбите, и лимфоцитах, инфильтрирующих ткани орбиты. (185) Точно так же признаки и симптомы ЭОП возникают из-за воспалительной реакции и последующего фиброза орбитальных компонентов, включая орбитальную соединительную ткань и экстраокулярные мышцы. (186) Воспалительная клеточная инфильтрация экстраокулярных мышц связана с повышенной секрецией гликозаминогликанов и осмотической задержкой воды. Мышцы увеличиваются, иногда в восемь раз больше их нормального размера, и могут сдавливать зрительный нерв. Последующая дегенерация мышечных волокон в конечном итоге приводит к фиброзу, который оказывает связывающее действие на пораженную мышцу, что приводит к мышечной дисфункции и офтальмоплегии.

Инфильтрация интерстициальной ткани, орбитальной жировой клетчатки и слезных желез лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами и тучными клетками наряду с накоплением гликозаминогликанов и задержкой жидкости вызывает увеличение объема орбитального содержимого и вторичное повышение внутриглазного давления, что само по себе может вызвать дальнейшую задержку жидкости в орбите. (185,186)

В целом ЭОП можно разделить на две клинические стадии: раннюю воспалительную (застойную) стадию и позднюю фиброзную (спокойную) стадию. Воспалительная стадия характеризуется отеком и отложением гликозаминогликанов в экстраокулярных мышцах. Это приводит к клиническим прояв-

лениям отеку орбиты, проптозу (экзофтальму), диплопии из-за ограничения подвижности глаз, периорбитальному отеку и ретракции век. На этой стадии глаза красные и болезненные. Эта стадия имеет тенденцию к ремиссии в течение 3 лет, и только у 10% пациентов развиваются серьезные долговременные проблемы с глазами. Фиброзная стадия может привести к дальнейшей рестриктивной миопатии и ретракции век. Наиболее серьезным осложнением ЭОП является нейропатия зрительного нерва, вызванная сдавлением зрительного нерва или его кровоснабжения на верхушке орбиты застойными и увеличенными прямыми мышцами. Такая компрессия, которая может возникнуть при отсутствии выраженного экзофтальма, может привести к серьезному, но предотвратимому ухудшению зрения.

В настоящее время с целью оценки степени активности и тяжести ЭОП широко применяется обследование орбитального статуса офтальмологом (включая оценку CAS, экзофтальмометрию, определение объема движений глаза, ширины глазной щели и др.).

Использование МРТ орбит оправдано, меньшей лучевой нагрузкой на организм (позволяет оценить анатомо-топографическое состояние структур орбиты без применения ионизирующего излучения) и доступностью. (187)

До настоящего времени у детей при диффузном токсическом зобе предлагаемый метод не получил широкого применения в связи с низкой экономической доступностью и в традиционной клинической практике для уточнения активности и степени тяжести ЭОП применяется в первую очередь осмотр офтальмолога.

В нашем исследовании МРТ орбит была проведена 73 пациентам с диффузным токсическим зобом. У 4 пациентов выявлено утолщение век, а у 5 пациентов и утолщение, и отек век. У 2 из этих пациентов отмечалось также утолщение мышц, поднимающих веко. У 1 пациента – только утолщение мышц, поднимающих веко. У 6 пациентов выявлено утолщение и отек верхних косых мышц. По результатам МРТ орбит 3 пациентам был назначен курс

пульс-терапии глюкокортикостероидами с положительным эффектом в виде уменьшения отека мышц и 2 пациентам был назначен курс перорального приема глюкокортикоидов перед проведением радиойодтерапии.

Кроме стандартных T1- и T2-взвешенных изображений, дополнительную информацию могут предоставить специальные МР-программы: TIRM- и STIR-последовательности. Эти последовательности за счет подавления сигнала от жировой клетчатки могут быть полезными в дифференциации мягких тканей орбиты и обнаружения отека ЭОМ.

Благодаря подавлению сигнала от ретробульбарной клетчатки на данной МР-последовательности, становится доступна не только качественная, но и количественная оценка отека и инфильтрации ЭОМ в активную фазу ЭОП (регистрация гиперинтенсивного сигнала).

МРТ орбит позволяет визуализировать отек ЭОМ при отсутствии клинических проявлений активности ЭОП ( $CAS < 3$ ), что, в свою очередь, позволяет рекомендовать проведение иммуносупрессивной терапии и оценить ее эффективность.

Еще одной причиной тиреотоксикоза является токсический узловой зоб. ТУЗ преимущественно встречается среди взрослого населения (чаще у лиц старше 60 лет), до 10% среди всех одноузловых образований (22), тогда как в молодом возрасте встречаемость значительно реже — 5–7,5%. (23) Дифференцировать диффузный токсический зоб и ТУЗ позволяет сцинтиграфия ЩЖ, при которой активно функционирующий узел («горячий узел») накапливает радиофармпрепарат (РФП), а окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии.

Узловой токсический зоб у детей в дебюте заболевания может протекать как с жалобами, подозрительными в отношении тиреотоксикоза, так и без них (субклинический тиреотоксикоз).

В нашей группе 76,2% детей основным клиническим симптомом было увеличение «объема шеи», специфические жалобы отмечались у 42,9% пациентов. При обследовании у 61,9% детей – повышение хотя бы одного из двух

тиреоидных гормонов. Отрицательный титр АТрТТГ и данные сцинтиграфии щитовидной железы позволили статистически значимо дифференцировать аутоиммунный и деструктивный тиреотоксикоз у всех обследуемых нами пациентов. Отечественные авторы определяют следующие стадии функциональной автономии щитовидной железы: компенсированная (эутиреоз), субкомпенсированная (субклинический гипертиреоз) и декомпенсированная (манифестный гипертиреоз). (22)

В серии описанных нами случаев на момент постановки диагноза в гормональном профиле у 38,1% пациентов выявлен субклинический тиреотоксикоз, у 61,9% - манифестный тиреотоксикоз. У всех пациентов отмечался отрицательный титр АТрТТГ.

Единственным дооперационным методом оценки структурных изменений и установления цитологических параметров образований в щитовидной железе является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), особенно при размерах узловых образований более 1 см. Проведение ТАБ является обязательным в первую очередь для оценки злокачественного потенциала узлового образования щитовидной железы.

Цитологическое исследование пунктата узлового образования щитовидной железы не позволяет надежно дифференцировать доброкачественную опухоль – фолликулярную аденому от рака щитовидной железы. Статистически значимо диагностировать потенциал злокачественности новообразований возможно только на основании послеоперационного гистологического исследования. У взрослых пациентов результаты ТАБ, свидетельствующие о фолликулярной неоплазии или подозрении на фолликулярную неоплазию (Bethesda IV) в 15–30% в конечном итоге оказываются злокачественными образованиями (188), в детской практике описано до 58% злокачественных новообразований. (189,190)

В большинстве случаев токсический узловой зоб – это доброкачественное образование с низким риском малигнизации. (191) Однако связи с риском

более агрессивного течения рака щитовидной железы в детском возрасте, гистологическое исследование помогает обнаружить случайную опухоль, расположенную в гиперфункционирующем узле. J.J. Smith и соавт. (192) и Y. Senyurek Giles (193) показали, что при токсическом одноузловом зобе у взрослых в 12-18,3 % случаев узлы оказались злокачественными. M. Niedziela и соавт. (194) оценили риск малигнизации при токсическом узловом зобе у детей (n=31), злокачественный процесс обнаружен в 29% случаев. По данным исследования Croon и соавт. (193) у детей и подростков риск малигнизации при узловом токсическом зобе отмечался в 11,3%.

В нашей серии наблюдений прооперировано 19 детей (гемитиреоидэктомия), ни в одном случае злокачественных образований и фолликулярных опухолей неопределенного риска злокачественности выявлено не было. При этом медиана длительности наблюдения от момента манифестации до момента радикального лечения – 0,34 лет [0,2;1,06].

По результатам нашей работы совпадение цитологического и гистологического результатов наблюдалось у 60% пациентов: при Bethesda II в 55,6% и в 50% при Bethesda IV.

Следует отметить, что в нашей работе у каждого третьего ребенка (36,4%), при цитологическом заключении Bethesda I-II, результаты послеоперационной гистологии свидетельствовали о фолликулярной аденоме (у 4 из 11 детей).

Несмотря на проведение гемитиреоидэктомии, после проведения оперативного лечения в течение последующих трех месяцев у 15,7% развился послеоперационный гипотиреоз, потребовавший назначения заместительной терапии. После проведения РЙТ у 1 пациента сохраняется эутиреоз, второму ребенку потребовалось назначение заместительной гормональной терапии.

### **Ограничения исследования**

Исследование является ретроспективным, поэтому нельзя исключить историческое смещение в оценке лабораторных показателей. С ретроспективным

дизайном связано и некоторое количество пропусков в данных. При этом для оценки частоты развития рецидивов сохраняется необходимость весьма длительного сбора данных для получения большого числа позитивных случаев.

### **Направления дальнейших исследований**

1) необходим дальнейший сбор данных о пациентах с целью увеличения объема выборки катamnестического наблюдения, что позволит в дальнейшем построить более эффективные прогностические модели для разработки персонализированного подхода ведения пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Причиной гипертиреоза у детей, направленных на радикальное лечение, в 89% является диффузный токсический зоб, в 11% - токсический узловой зоб. Манифестация гипертиреоза до 10 лет встречается статистически значимо чаще при ДТЗ (46%), чем при токсическом узловом зобе (14%). У девочек гипертиреоз встречается чаще, чем у мальчиков (при ДТЗ - 5,6:1, при ГУЗ -3,2:1).
2. Метод радиоiodтерапии у детей с ДТЗ является эффективным и безопасным. Медиана развития гипотиреоза после введения радиофармпрепарата составляет 2 месяца [1;3], рецидив тиреотоксикоза отмечался у 4% пациентов, ухудшение эндокринной офтальмопатии – у 1%. Доказана эффективность использования индекса захвата технеция для расчета терапевтической дозы радиофармпрепарата у детей с ДТЗ ( $r=0,4$ ).
3. После оперативного лечения нежелательные явления отмечались в 26,6% случаев, у большинства носили транзиторный характер (71,4%), что значимо выше по сравнению с РЙТ (5%). В раннем послеоперационном периоде гипопаратиреоз развился у 21,5%, парез возвратного гортанного нерва у 5,1%, и во всех случаях носил транзиторный характер.
4. Определяющими факторами для выбора метода радикального лечения при ДТЗ у детей являются: объем щитовидной железы и наличие узловых образований. Эффективность РЙТ снижается при объеме щитовидной железы более 55 см<sup>3</sup>, в этих случаях в 21% потребовалось повторное проведение радиоiodтерапии. Узловые образования при ДТЗ являются противопоказанием для проведения радиоiodтерапии, у 27% пациентов с узловыми образованиями гистологически выявлена папиллярная карцинома.
5. При токсическом узловом зобе результаты цитологических и гистологических исследований не совпадали в 37,5%. Фолликулярная аденома была выявлена в 36,3% при результате цитологического исследования – Bethesda II.



6. Эндокринная офтальмопатия встречается у 48% детей с диффузным токсическим зобом, с равной частотой у мальчиков (59%) и девочек (46%). При этом применение МРТ орбит дополнительно к стандартному офтальмологическому осмотру позволило выявить эндокринную офтальмопатию в низкоактивной стадии у 11% пациентов. Помимо этого, МРТ орбит позволяет оценить степень тяжести ЭОП: выявлена положительная корреляция между интенсивностью сигнала глазодвигательных мышц и тяжестью эндокринной офтальмопатии (для нижней прямой мышцы —  $r=0,422$ , для медиальной прямой мышцы —  $r=0,491$ , для латеральной прямой мышцы —  $r=0,449$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе радикального лечения ДТЗ у детей следует учитывать объем щитовидной железы и наличие узловых образований. Проведение радиойодтерапии рекомендуется у детей с ДТЗ при объеме щитовидной железы менее 55 см<sup>3</sup>. Наличие узловых образований при ДТЗ у детей следует считать абсолютным показанием к проведению оперативного лечения, даже при доброкачественном результате тонкоигольной аспирационной биопсии.
2. С целью визуализации отека глазодвигательных мышц при отсутствии клинических проявлений активности ЭОП (CAS<3) рекомендуется применение МРТ орбит.
3. При токсическом узловом зобе у детей предпочтительным методом лечения является оперативное лечение.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *The Lancet*. август 2016 г.;388(10047):906–18.
2. Под ред. И.И. Дедова,, В.А. Петерковой. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика; 2014. 215–239 с.
3. СМИРНОВА Г.Е., ПРОКОФЬЕВ С.А., ЗВЕРЕВА Я.С., БЕЗЛЕПКИНА О.Б., ПЕТЕРКОВА В.А. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ТТГ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ. 2006 г.;2(3):44–50.
4. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr*. 1 октябрь 2016 г.;170(10):1008–19.
5. Szczapa-Jagustyn J, Gotz-Więckowska A, Kocięcki J. An update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 1 октябрь 2016 г.;29(10):1115–22.
6. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. август 2018 г.;7(4):167–86.
7. Bolotova NV, Filina NIu, Polyakov VK, Aldashkin SIu, Fedotova AO. Clinical features of the course of Graves' disease in children. *Pediatr Cons Medicum*. 30 июль 2022 г.;(2):188–91.
8. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, и др. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2 июль 2020 г.;6(1):52.
9. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 20 октябрь 2016 г.;375(16):1552–65.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2021. 616-624. с.
11. Krieger CC, Neumann S, Gershengorn MC. TSH/IGF1 receptor crosstalk: Mechanism and clinical implications. *Pharmacol Ther*. май 2020 г.;209:107502.
12. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*. ноябрь 2015 г.;64:82–90.
13. Rydzewska M, Góralczyk A, Gościk J, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Bosowska A, Krętowski A, и др. Analysis of chosen polymorphisms rs2476601 a/G -

- PTPN22, rs1990760 C/T - IFIH1, rs179247 a/G - TSHR in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases in children. *Autoimmunity*. июнь 2018 г.;51(4):183–90.
14. Sawicka B, Borysewicz-Sańczyk H, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Aversa T, Corica D, Gościk J, и др. Analysis of Polymorphisms rs7093069-IL-2RA, rs7138803-FAIM2, and rs1748033-PADI4 in the Group of Adolescents With Autoimmune Thyroid Diseases. *Front Endocrinol*. 2020 г.;11:544658.
15. Kuś A, Radziszewski M, Glina A, Szymański K, Jurecka-Lubieniecka B, Pawlak-Adamska E, и др. Paediatric-onset and adult-onset Graves' disease share multiple genetic risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. февраль 2019 г.;90(2):320–7.
16. Lane LC, Kuś A, Bednarczuk T, Bossowski A, Daroszewski J, Jurecka-Lubieniecka B, и др. An Intronic HCP5 Variant Is Associated With Age of Onset and Susceptibility to Graves Disease in UK and Polish Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 сентябрь 2020 г.;105(9):dgaa347.
17. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, и др. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med*. февраль 2010 г.;123(2):183.e1-9.
18. Rumiantsev PO, Korenev SV. The history of radioiodine therapy beginnings. *Clin Exp Thyroidol*. 11 март 2016 г.;11(4):51.
19. Simon M, Rigou A, Le Moal J, Zeghnoun A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, и др. Epidemiology of Childhood Hyperthyroidism in France: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 август 2018 г.;103(8):2980–7.
20. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. март 2010 г.;72(3):358–63.
21. Kumar S, Nadeem S, Stan MN, Coenen M, Bahn RS. A stimulatory TSH receptor antibody enhances adipogenesis via phosphoinositide 3-kinase activation in orbital preadipocytes from patients with Graves' ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol*. июнь 2011 г.;46(3):155–63.
22. Егорычева ЕК. Рецептор тиреотропного гормона гипофиза при функциональной автономии щитовидной железы. [Москва]; 2007.
23. Hodax JK, Reinert SE, Quintos JB. Autonomously Functioning Thyroid Nodules In Patients &#x003c;21 Years Of Age: The Rhode Island Hospital Experience From 2003&#x00C2;&#x20AC;&#x201C;2013. *Endocr Pract*. март 2016 г.;22(3):328–37.
24. Goldstein R, Hart IR. Follow-up of Solitary Autonomous Thyroid Nodules Treated with <sup>131</sup>I. *N Engl J Med*. 15 декабрь 1983 г.;309(24):1473–6.

25. Yoshimura Noh J, Miyazaki N, Ito K, Takeda K, Hiramatsu S, Morita S, и др. Evaluation of a New Rapid and Fully Automated Electrochemiluminescence Immunoassay for Thyrotropin Receptor Autoantibodies. *Thyroid*. ноябрь 2008 г.;18(11):1157–64.
26. Schott M, Hermsen D, Broecker-Preuss M, Casati M, Mas JC, Eckstein A, и др. Clinical value of the first automated TSH receptor autoantibody assay for the diagnosis of Graves' disease (GD): an international multicentre trial: Automated TSH receptor autoantibody assay. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 7 сентябрь 2009 г.;71(4):566–73.
27. Hermsen D, Broecker-Preuss M, Casati M, Mas JC, Eckstein A, Gassner D, и др. Technical evaluation of the first fully automated assay for the detection of TSH receptor autoantibodies. *Clin Chim Acta*. март 2009 г.;401(1–2):84–9.
28. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A Novel Thyroid Stimulating Immunoglobulin Bioassay Is a Functional Indicator of Activity and Severity of Graves' Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 май 2010 г.;95(5):2123–31.
29. Kamijo K, Murayama H, Uzu T, Togashi K, Kahaly GJ. A Novel Bioreporter Assay for Thyrotropin Receptor Antibodies Using a Chimeric Thyrotropin Receptor (Mc4) Is More Useful in Differentiation of Graves' Disease from Painless Thyroiditis Than Conventional Thyrotropin-Stimulating Antibody Assay Using Porcine Thyroid Cells. *Thyroid*. август 2010 г.;20(8):851–6.
30. Ajjan R, Weetman A. Techniques to quantify TSH receptor antibodies. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. август 2008 г.;4(8):461–8.
31. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: Improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. декабрь 2012 г.;12(2):107–13.
32. Bogazzi F, Vitti P. Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. февраль 2008 г.;4(2):70–1.
33. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, De Liperi A, и др. Thyroid blood flow evaluation by color-flow doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. декабрь 1995 г.;18(11):857–61.
34. Cappelli C, Pirola I, De Martino E, Agosti B, Delbarba A, Castellano M, и др. The role of imaging in Graves' disease: A cost-effectiveness analysis. *Eur J Radiol*. январь 2008 г.;65(1):99–103.

35. Boi F, Loy M, Piga M, Serra A, Atzeni F, Mariotti S. The usefulness of conventional and echo colour Doppler sonography in the differential diagnosis of toxic multinodular goitres. *Eur J Endocrinol*. 1 сентябрь 2000 г.;339–46.
36. Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Başkal N, Erdoğan G. Color Flow Doppler Sonography for the Etiologic Diagnosis of Hyperthyroidism. *Thyroid*. март 2007 г.;17(3):223–8.
37. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli A, Manetti L, Tanda M, и др. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow doppler sonography. *Eur J Endocrinol*. 1 май 1999 г.;452–6.
38. Bahn RS. Emerging pharmacotherapy for treatment of Graves' disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. ноябрь 2012 г.;5(6):605–7.
39. Abraham P, Acharya. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag*. декабрь 2009 г.;29.
40. Cooper DS. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med*. 3 март 2005 г.;352(9):905–17.
41. Weetman AP. How antithyroid drugs work in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. октябрь 1992 г.;37(4):317–8.
42. The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists Taskforce on Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis, Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, и др. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. июнь 2011 г.;21(6):593–646.
43. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, и др. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J [Интернет]*. 1 февраль 2022 г. [цитируется по 28 март 2023 г.];11(1). Доступно на: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/11/1/ETJ-21-0073.xml>
44. Emiliano AB, Governale L, Parks M, Cooper DS. Shifts in Propylthiouracil and Methimazole Prescribing Practices: Antithyroid Drug Use in the United States from 1991 to 2008. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 май 2010 г.;95(5):2227–33.
45. Ruiz JK, Rossi GV, Vallejos HA, Brenet RW, Lopez IB, Escribano AA. Fulminant Hepatic Failure Associated with Propylthiouracil. *Ann Pharmacother*. февраль 2003 г.;37(2):224–8.
46. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, и др. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults:

Report of a Meeting Jointly Sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid*. июль 2009 г.;19(7):673–4.

47. Cooper DS, Rivkees SA. Putting Propylthiouracil in Perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 июнь 2009 г.;94(6):1881–2.

48. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, редактор. *Cochrane Database Syst Rev* [Интернет]. 20 январь 2010 г. [цитируется по 16 ноябрь 2022 г.]; Доступно на: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003420.pub4>

49. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, и др. 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*. 4 апрель 1991 г.;324(14):947–53.

50. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. октябрь 2005 г.;153(4):489–98.

51. Weetman AP, Pickerill AP, Watson P, Chatterjee VK, Edwards OM. Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. *Q J Med*. июнь 1994 г.;87(6):337–41.

52. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, и др. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J* [Интернет]. 1 февраль 2022 г. [цитируется по 16 февраль 2023 г.];11(1). Доступно на: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/11/1/ETJ-21-0073.xml>

53. Wood CL, Cole M, Donaldson M, Dunger DB, Wood R, Morrison N, и др. Randomised trial of block and replace vs dose titration thionamide in young people with thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. декабрь 2020 г.;183(6):637–45.

54. Azizi F, Ataie L, Hedayati M, Mehrabi Y, Sheikholeslami F. Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol*. май 2005 г.;152(5):695–701.

55. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol*. декабрь 2006 г.;155(6):783–6.

56. Mazza E, Carlini M, Flecchia D, Blatto A, Zuccarini O, Gamba S, и др. Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug dis-

- continuation vs continuous treatment with low methimazole doses: A retrospective study. *J Endocrinol Invest.* октябрь 2008 г.;31(10):866–72.
57. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current Perspective on the Pathogenesis of Graves' Disease and Ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 1 декабрь 2003 г.;24(6):802–35.
58. Tsai WC, Pei D, Wang TF, Wu DA, Li JC, Wei CL, и др. The effect of combination therapy with propylthiouracil and cholestyramine in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* май 2005 г.;62(5):521–4.
59. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Adjunctive cholestyramine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* январь 1993 г.;38(1):39–43.
60. Takata K, Amino N, Kubota S, Sasaki I, Nishihara E, Kudo T, и др. Benefit of short-term iodide supplementation to antithyroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease: Combined treatment with anti-thyroid drugs and potassium iodide. *Clin Endocrinol (Oxf).* 11 ноябрь 2009 г.;72(6):845–50.
61. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Adverse Effects of Thyroid Hormone Preparations and Antithyroid Drugs: Drug Saf. июль 1996 г.;15(1):53–63.
62. Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse Events Associated with Methimazole Therapy of Graves' Disease in Children. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010 г.;2010:1–4.
63. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, и др. Antithyroid Drug Treatment for Graves' Disease in Children: A Long-Term Retrospective Study at a Single Institution. *Thyroid.* февраль 2014 г.;24(2):200–7.
64. Takata K, Kubota S, Fukata S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, и др. Methimazole-Induced Agranulocytosis in Patients with Graves' Disease Is More Frequent with an Initial Dose of 30 mg Daily than with 15 mg Daily. *Thyroid.* июнь 2009 г.;19(6):559–63.
65. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, и др. Clinical Features of Patients with Graves' Disease Undergoing Remission After Antithyroid Drug Treatment. *Thyroid.* июнь 1997 г.;7(3):369–75.
66. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism\*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 март 2000 г.;85(3):1038–42.
67. Nedrebo B, Holm P, Uhlving S, Sorheim J, Skeie S, Eide G, и др. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 1 ноябрь 2002 г.;583–9.



68. Kashiwai T, Hidaka Y, Takano T, Tatsumi KI, Izumi Y, Shimaoka Y, и др. Practical Treatment with Minimum Maintenance Dose of Anti-Thyroid Drugs for Prediction of Remission in Graves' Disease. *Endocr J.* 2003 г.;50(1):45–9.
69. Lieshout JM van, Mooij CF, Trotsenburg ASP van, Zwaveling-Soonawala N. Methimazole-induced remission rates in pediatric Graves' disease: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 1 август 2021 г.;185(2):219–29.
70. Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C, the French Childhood Graves' Disease Study Group. Positive Impact of Long-Term Antithyroid Drug Treatment on the Outcome of Children with Graves' Disease: National Long-Term Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* январь 2012 г.;97(1):110–9.
71. Azizi F, Takyar M, Madreseh E, Amouzegar A. Long-term Methimazole Therapy in Juvenile Graves' Disease: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 1 май 2019 г.;143(5):e20183034.
72. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Léger J. Predictors of Autoimmune Hyperthyroidism Relapse in Children after Discontinuation of Antithyroid Drug Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* октябрь 2008 г.;93(10):3817–26.
73. Ross DS. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 10 февраль 2011 г.;364(6):542–50.
74. Vaidya B, Williams GR, Abraham P, Pearce SHS. Radioiodine treatment for benign thyroid disorders: results of a nationwide survey of UK endocrinologists. *Clin Endocrinol (Oxf).* май 2008 г.;68(5):814–20.
75. Sztal-Mazer S, Nakatani VY, Bortolini LG, Boguszewski CL, Graf H, de Carvalho GA. Evidence for Higher Success Rates and Successful Treatment Earlier in Graves' Disease with Higher Radioactive Iodine Doses. *Thyroid.* октябрь 2012 г.;22(10):991–5.
76. Sisson TATAT, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurley JR, Brierley JD, и др. Radiation Safety in the Treatment of Patients with Thyroid Diseases by Radioiodine <sup>131</sup>I: Practice Recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid.* апрель 2011 г.;21(4):335–46.
77. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *The Lancet.* март 2012 г.;379(9821):1155–66.
78. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, и др. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 10 март 2007 г.;334(7592):514.

79. Alexander EK, Larsen PR. High Dose  $^{131}\text{I}$  Therapy for the Treatment of Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* март 2002 г.;87(3):1073–7.
80. Bonnema S, Bennedbaek F, Gram J, Veje A, Marving J, Hegedus L. Re-summption of methimazole after  $^{131}\text{I}$  therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluated by a randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol.* 1 декабрь 2003 г.;485–92.
81. Andonian MR, Barrett AS, Vinogradov SN. Physical properties and subunits of Haemophilus influenzae erythrocyte agglutinin. *Biochim Biophys Acta.* 15 декабрь 1975 г.;412(2):202–13.
82. Bogazzi F, Giovannetti C, Fessehatsion R, Tanda ML, Campomori A, Compri E, и др. Impact of Lithium on Efficacy of Radioactive Iodine Therapy for Graves' Disease: A Cohort Study on Cure Rate, Time to Cure, and Frequency of Increased Serum Thyroxine After Antithyroid Drug Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* январь 2010 г.;95(1):201–8.
83. Martin NM, Patel M, Nijher GMK, Misra S, Murphy E, Meeran K. Adjuvant lithium improves the efficacy of radioactive iodine treatment in Graves' and toxic nodular disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* октябрь 2012 г.;77(4):621–7.
84. Read CH, Tansey MJ, Menda Y. A 36-Year Retrospective Analysis of the Efficacy and Safety of Radioactive Iodine in Treating Young Graves' Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* сентябрь 2004 г.;89(9):4229–33.
85. Ron E. Cancer Mortality Following Treatment for Adult Hyperthyroidism. *JAMA.* 22 июль 1998 г.;280(4):347.
86. Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, и др. Cancer Risk After Iodine-131 Therapy for Hyperthyroidism. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7 август 1991 г.;83(15):1072–7.
87. Metso S, Auvinen A, Huhtala H, Salmi J, Oksala H, Jaatinen P. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer.* 15 май 2007 г.;109(10):1972–9.
88. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *The Lancet.* июнь 1999 г.;353(9170):2111–5.
89. Rivkees SA, Dinauer C. An Optimal Treatment for Pediatric Graves' Disease Is Radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 март 2007 г.;92(3):797–800.
90. Mizokami T, Hamada K, Maruta T, Higashi K, Tajiri J. Long-Term Outcomes of Radioiodine Therapy for Juvenile Graves Disease with Emphasis on Sub-

sequently Detected Thyroid Nodules: A Single Institution Experience from Japan. *Endocr Pract.* июль 2020 г.;26(7):729–37.

91. Lutterman SL, Zwaveling-Soonawala N, Verberne HJ, Verburg FA, van Trotsenburg ASP, Mooij CF. The Efficacy and Short- and Long-Term Side Effects of Radioactive Iodine Treatment in Pediatric Graves' Disease: A Systematic Review. *Eur Thyroid J.* 2021 г.;10(5):353–63.

92. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, и др. Relation between Therapy for Hyperthyroidism and the Course of Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 8 январь 1998 г.;338(2):73–8.

93. Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calis-sendorff J, и др. Thyroid-Associated Ophthalmopathy after Treatment for Graves' Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs or Iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 октябрь 2009 г.;94(10):3700–7.

94. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, и др. Occurrence of Ophthalmopathy after Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 25 июнь 1992 г.;326(26):1733–8.

95. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review\*. *Clin Endocrinol (Oxf).* декабрь 2008 г.;69(6):943–50.

96. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of Corticosteroids to Prevent Progression of Graves' Ophthalmopathy after Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 16 ноябрь 1989 г.;321(20):1349–52.

97. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, и др. Lower Dose Prednisone Prevents Radioiodine-Associated Exacerbation of Initially Mild or Absent Graves' Orbitopathy: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 март 2010 г.;95(3):1333–7.

98. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol.* май 1994 г.;130(5):494–7.

99. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A Prospective Study of the Effects of Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism in Patients with Minimally Active Graves' Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* сентябрь 2005 г.;90(9):5321–3.

100. Bartalena L. Glucocorticoids for Graves' Ophthalmopathy: How and When<sup>1</sup>. *J Clin Endocrinol Metab.* сентябрь 2005 г.;90(9):5497–9.

101. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, и др. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* март 2008 г.;158(3):273–85.
102. Palit TK, Miller CC, Miltenburg DM. The Efficacy of Thyroidectomy for Graves' Disease: A Meta-analysis. *J Surg Res.* май 2000 г.;90(2):161–5.
103. Annerbo M, Stålberg P, Hellman P. Management of Grave's Disease Is Improved by Total Thyroidectomy. *World J Surg.* август 2012 г.;36(8):1943–6.
104. Al-Adhami A, Craig W, Krukowski ZH. Quality of Life After Surgery for Graves' Disease: Comparison of Those Having Surgery Intended to Preserve Thyroid Function with Those Having Ablative Surgery. *Thyroid.* май 2012 г.;22(5):494–500.
105. In H, Pearce EN, Wong AK, Burgess JF, McAneny DB, Rosen JE. Treatment Options for Graves Disease: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Am Coll Surg.* август 2009 г.;209(2):170-179e2.
106. Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, Tufano RP, Kandil E. What Is the Best Definitive Treatment for Graves' Disease? A Systematic Review of the Existing Literature. *Ann Surg Oncol.* февраль 2013 г.;20(2):660–7.
107. Dasgupta S, Savage MW. Evaluation of management of Graves' disease in District General Hospital: achievement of consensus guidelines: GRAVES' DISEASE. *Int J Clin Pract.* 26 июль 2005 г.;59(9):1097–100.
108. Zaat AS, Derikx JPM, Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Mooij CF. Thyroidectomy in Pediatric Patients with Graves' Disease: A Systematic Review of Postoperative Morbidity. *Eur Thyroid J.* 17 ноябрь 2020 г.;1–13.
109. Potenza AS, Araujo Filho VJF, Cernea CR. Injury of the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Gland Surg.* октябрь 2017 г.;6(5):552–62.
110. Ann Sosa J, Mehta PJ, Wang TS, Boudourakis L, Roman SA. A Population-Based Study of Outcomes from Thyroidectomy in Aging Americans: At What Cost? *J Am Coll Surg.* июнь 2008 г.;206(6):1097–105.
111. Marcocci, Bruno-Bossio, Manetti, Tanda, Miccoli°, Iacconi, и др. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study: Thyroid surgery and the course of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* октябрь 1999 г.;51(4):503–8.
112. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-

thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. Eur J Endocrinol. январь 2008 г.;158(1):69–75.

113. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W. Randomized clinical trial of bilateral subtotal thyroidectomy *versus* total thyroidectomy for Graves' disease with a 5-year follow-up11. Br J Surg. 7 март 2012 г.;99(4):515–22.

114. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid Cancer in Patients with Hyperthyroidism. Horm Metab Res. апрель 2012 г.;44(04):255–62.

115. Jia Q, Li X, Liu Y, Li L, Kwong J, Ren K, и др. Incidental thyroid carcinoma in surgery-treated hyperthyroid patients with Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Manag Res. май 2018 г.;Volume 10:1201–7.

116. Cappelli C, Braga M, Martino ED, Castellano M, Gandossi E, Agosti B, и др. Outcome of Patients Surgically Treated for Various Forms of Hyperthyroidism with Differentiated Thyroid Cancer: Experience at an Endocrine Center in Italy. Surg Today. 26 январь 2006 г.;36(2):125–30.

117. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, Runello F, Filetti S, Fiumara A, и др. Increased Aggressiveness of Thyroid Cancer in Patients with Graves' Disease\*. J Clin Endocrinol Metab. апрель 1990 г.;70(4):830–5.

118. Medas F, Erdas E, Canu GL, Longheu A, Pisano G, Tuveri M, и др. Does hyperthyroidism worsen prognosis of thyroid carcinoma? A retrospective analysis on 2820 consecutive thyroidectomies. J Otolaryngol - Head Neck Surg. декабрь 2018 г.;47(1):6.

119. Premoli P, Tanda ML, Piantanida E, Veronesi G, Gallo D, Masiello E, и др. Features and outcome of differentiated thyroid carcinoma associated with Graves' disease: results of a large, retrospective, multicenter study. J Endocrinol Invest. январь 2020 г.;43(1):109–16.

120. Mekraksakit P, Rattanawong P, Karnchanasorn R, Kanitsoraphan C, Leelaviwat N, Poonsombudlert K, и др. Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma in Patients with Graves Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Endocr Pract. декабрь 2019 г.;25(12):1323–37.

121. Stokkel MPM, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. ноябрь 2010 г.;37(11):2218–28.

122. van Trotsenburg ASP. Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. июль 2020 г.;34(4):101437.

123. Kovatch KJ, Bauer AJ, Isaacoff EJ, Prickett KK, Adzick NS, Kazahaya K, и др. Pediatric Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease: The Role of Ultrasound in Selecting Patients for Definitive Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2015 г.;83(6):408–13.
124. MacFarland SP, Bauer AJ, Adzick NS, Surrey LF, Noyes J, Kazahaya K, и др. Disease Burden and Outcome in Children and Young Adults With Concurrent Graves Disease and Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 август 2018 г.;103(8):2918–25.
125. Acuna OM, Athanassaki I, Paysse EA. Association between thyroid-stimulating immunoglobulin levels and ocular findings in pediatric patients with Graves disease. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007 г.;105:146–50; discussion 150–151.
126. Young LA. Dysthyroid Ophthalmopathy in Children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* март 1979 г.;16(2):105–7.
127. Uretsky SH, Kennerdell JS, Gutai JP. Graves' Ophthalmopathy in Childhood and Adolescence. *Arch Ophthalmol.* 1 ноябрь 1980 г.;98(11):1963–4.
128. Grüters A. Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 14 июль 2009 г.;107(S 05):S172–4.
129. Holt H, Hunter DG, Smith J, Dagi LR. Pediatric Graves' ophthalmopathy: The pre- and postpubertal experience. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* август 2008 г.;12(4):357–60.
130. Jankauskiene J, Jarusaitiene D. The Influence of Juvenile Graves' Ophthalmopathy on Graves' Disease Course. *J Ophthalmol.* 2017 г.;2017:1–5.
131. Chan W, Wong GWK, Fan DSP, Cheng ACK, Lam DSC, Ng JSK. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *Br J Ophthalmol.* 1 июль 2002 г.;86(7):740–2.
132. Durairaj VD, Bartley GB, Garrity JA. Clinical Features and Treatment of Graves Ophthalmopathy in Pediatric Patients: *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* январь 2006 г.;22(1):7–12.
133. Jevalikar G, Solis J, Zacharin M. Long-term outcomes of pediatric Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Интернет]. 19 январь 2014 г. [цитируется по 27 ноябрь 2022 г.];0(0). Доступно на: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2013-0342/html>
134. Jarusaitiene D, Verkauskiene R, Jasinskas V, Jankauskiene J. Predictive Factors of Development of Graves' Ophthalmopathy for Patients with Juvenile Graves' Disease. *Int J Endocrinol.* 2016 г.;2016:1–9.

135. Bartalena L, Tanda ML. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 5 март 2009 г.;360(10):994–1001.
136. Bartalena L. The Dilemma of How to Manage Graves' Hyperthyroidism in Patients with Associated Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 март 2011 г.;96(3):592–9.
137. Lim NCS, Amrith S, Sundar G. Pediatric Thyroid Eye Disease—The Singapore Experience. *Orbit*. апрель 2014 г.;33(2):96–103.
138. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, и др. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 г.;5(1):9–26.
139. Wu CY, Elnor VM, Kahana A. Severe Pediatric Thyroid Eye Disease: Surgical Case Series. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. май 2017 г.;33(3S):S186–8.
140. Chua MR, Tomlinson LA, Binenbaum G, Katowitz WR. Pediatric Thyroid Eye Disease: Clinical Characteristics and Orbital Decompression Outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. июль 2018 г.;34(4S):S52–5.
141. Prummel, M. F. et al. Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989 г.;121:185–9.
142. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med*. май 1990 г.;150(5):1098–101.
143. Zang S, Ponto KA, Pitz S, Kahaly GJ. Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest*. декабрь 2011 г.;34(11):876–80.
144. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, и др. Efficacy and Safety of Three Different Cumulative Doses of Intravenous Methylprednisolone for Moderate to Severe and Active Graves' Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 декабрь 2012 г.;97(12):4454–63.
145. Elbers L, Mourits M, Wiersinga W. Outcome of Very Long-Term Treatment with Antithyroid Drugs in Graves' Hyperthyroidism Associated with Graves' Orbitopathy. *Thyroid*. март 2011 г.;21(3):279–83.
146. Laurberg P, Berman DC, Andersen S, Bülow Pedersen I. Sustained Control of Graves' Hyperthyroidism During Long-Term Low-Dose Antithyroid Drug Therapy of Patients with Severe Graves' Orbitopathy. *Thyroid*. сентябрь 2011 г.;21(9):951–6.
147. Moleti M, Mattina F, Salamone I, Violi MA, Nucera C, Baldari S, и др. Effects of Thyroidectomy Alone or Followed by Radioiodine Ablation of Thyroid

Remnants on the Outcome of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*. июль 2003 г.;13(7):653–8.

148. Menconi F, Marinò M, Pinchera A, Rocchi R, Mazzi B, Nardi M, и др. Effects of Total Thyroid Ablation Versus Near-Total Thyroidectomy Alone on Mild to Moderate Graves' Orbitopathy Treated with Intravenous Glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 май 2007 г.;92(5):1653–8.

149. Leo M, Marcocci C, Pinchera A, Nardi M, Megna L, Rocchi R, и др. Outcome of Graves' Orbitopathy after Total Thyroid Ablation and Glucocorticoid Treatment: Follow-Up of a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. январь 2012 г.;97(1):E44–8.

150. De Bellis A, Conzo G, Cennamo G, Pane E, Bellastella G, Colella C, и др. Time course of Graves' ophthalmopathy after total thyroidectomy alone or followed by radioiodine therapy: a 2-year longitudinal study. *Endocrine*. апрель 2012 г.;41(2):320–6.

151. Wiersinga WM. Graves' Disease: Can It Be Cured? *Endocrinol Metab*. 2019 г.;34(1):29.

152. Lane LC, Rankin J, Cheetham T. A survey of the young person's experience of Graves' disease and its management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. февраль 2021 г.;94(2):330–40.

153. Prasai A, Nix PA, Aye M, Atkin S, England RJ. Total thyroidectomy for safe and definitive management of Graves' disease. *J Laryngol Otol*. июль 2013 г.;127(7):681–4.

154. Quérat C, Germain N, Dumollard JM, Estour B, Peoc'h M, Prades JM. Surgical management of hyperthyroidism. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. апрель 2015 г.;132(2):63–6.

155. Phitayakorn R, Morales-Garcia D, Wanderer J, Lubitz CC, Gaz RD, Stephen AE, и др. Surgery for Graves' disease: a 25-year perspective. *Am J Surg*. ноябрь 2013 г.;206(5):669–73.

156. Catania A, Guaitoli E, Carbotta G. Total thyroidectomy for Graves' disease treatment. *Clin Ter*. 30 июнь 2013 г.;(3):193–6.

157. Liu ZW, Masterson L, Fish B, Jani P, Chatterjee K. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group*, редактор. *Cochrane Database Syst Rev* [Интернет]. 25 ноябрь 2015 г. [цитируется по 27 ноябрь 2022 г.]; Доступно на: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010576.pub2>

158. Breuer CK, Solomon D, Donovan P, Rivkees SA, Udelsman R. Effect of patient Age on surgical outcomes for Graves' disease: a case-control study of 100



- consecutive patients at a high volume thyroid surgical center. *Int J Pediatr Endocrinol.* декабрь 2013 г.;2013(1):1.
159. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, и др. Clinical and Economic Outcomes of Thyroid and Parathyroid Surgery in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 август 2008 г.;93(8):3058–65.
160. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 17 февраль 2014 г.;101(4):307–20.
161. Oltmann SC, Brekke AV, Schneider DF, Schaefer SC, Chen H, Sippel RS. Preventing Postoperative Hypocalcemia in Patients with Graves Disease: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol.* март 2015 г.;22(3):952–8.
162. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, Boscherini M, De Crea C, Alesina P, и др. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: Review of 526 cases. *World J Surg.* декабрь 2002 г.;26(12):1468–71.
163. Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. *Can J Surg J Can Chir.* февраль 2009 г.;52(1):39–44.
164. Tufano RP, Noureldine SI, Angelos P. Incidental Thyroid Nodules and Thyroid Cancer: Considerations Before Determining Management. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 1 июнь 2015 г.;141(6):566.
165. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 4 апрель 2017 г.;317(13):1338.
166. Uyar O, Cetin B, Aksel B, Dogan L, Beksac K, Akgul GG, и др. Malignancy in Solitary Thyroid Nodules: Evaluation of Risk Factors. *Oncol Res Treat.* 2017 г.;40(6):360–3.
167. Wei S, Baloch ZW, LiVolsi VA. Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease: an Institutional Experience. *Endocr Pathol.* март 2015 г.;26(1):48–53.
168. Farrá JC, Picado O, Liu S, Ouyang W, Teo R, Franco AM, и др. Clinically significant cancer rates in incidentally discovered thyroid nodules by routine imaging. *J Surg Res.* ноябрь 2017 г.;219:341–6.
169. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* ноябрь 2016 г.;12(11):646–53.
170. Desforges JF, Mazzaferri EL. Management of a Solitary Thyroid Nodule. *N Engl J Med.* 25 февраль 1993 г.;328(8):553–9.

171. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and Thyroid Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* август 2012 г.;97(8):2682–92.
172. Boostrom S, Richards ML. Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Graves' disease and a thyroid nodule. *Otolaryngol Neck Surg.* февраль 2007 г.;136(2):278–81.
173. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, Tsilidis KK, Østergaard JN, Overvad K, и др. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroglobulin, and Thyroid Hormones and Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma: The EPIC Study. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Интернет]. июнь 2014 г. [цитируется по 27 ноябрь 2022 г.];106(6). Доступно на: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju097>
174. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, Chen Y, Ma S, Yu H, и др. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones, and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case–Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 август 2017 г.;26(8):1209–18.
175. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control.* февраль 2009 г.;20(1):75–86.
176. Shaha AR. Controversies in the Management of Thyroid Nodule: Controversies in the Management of Thyroid Nodule. *The Laryngoscope.* февраль 2000 г.;110(2):183–183.
177. Becker DV. Choice of therapy for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 16 август 1984 г.;311(7):464–6.
178. Sviridenko NYu, Sheremeta MS, Belovalova IM, Melnichenko GA. Treatment of Graves' disease in patients with thyroid eye disease. *Vestn Oftalmol.* 2021 г.;138(6):128.
179. Kung AW, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab.* август 1994 г.;79(2):542–6.
180. Perros P, Žarković M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, и др. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol.* ноябрь 2015 г.;99(11):1531–5.
181. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol.* 30 ноябрь 2020 г.;11:615993.

182. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. октябрь 2005 г.;63(4):395–402.
183. Ponto KA, Hommel G, Pitz S, Elflein H, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Quality of Life in a German Graves Orbitopathy Population. *Am J Ophthalmol*. сентябрь 2011 г.;152(3):483-490.e1.
184. Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. июнь 2012 г.;26(3):359–70.
185. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves Ophthalmopathy: Implications for Prediction, Prevention, and Treatment. *Am J Ophthalmol*. июль 2006 г.;142(1):147-153.e2.
186. Epstein FH, Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 11 ноябрь 1993 г.;329(20):1468–75.
187. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Bolotova NV, Filina NYu, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Polyakov VK, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, и др. Endocrine orbitopathy and methods of its diagnostics. *Pract Med*. 2020 г.;18(6):73–8.
188. Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Monaco SE. Indeterminate Pediatric Thyroid Fine Needle Aspirations: A Study of 68 Cases. *Acta Cytol*. 2013 г.;57(4):341–8.
189. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Ozolek J, Niki-forova MN, и др. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 25 октябрь 2012 г.;120(5):342–50.
190. Smith JJ, Chen X, Schneider DF, Nookala R, Broome JT, Sippel RS, и др. Toxic Nodular Goiter and Cancer: A Compelling Case for Thyroidectomy. *Ann Surg Oncol*. апрель 2013 г.;20(4):1336–40.
191. Falk SA. Surgical treatment of hyperthyroidism. *Thyroid disease New York: Lippincott-Raven*. 1997 г.;319–40.
192. Giles (Senyurek) Y, Fatih T, Harika B, Yersu K, Tarik T, Serdar T. The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma. *Surgery*. декабрь 2008 г.;144(6):1028–37.
193. Thomas CG, Croom RD. Current Management of the Patient with Autonomously Functioning Nodular Goiter. *Surg Clin North Am*. апрель 1987 г.;67(2):315–28.
194. Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, Korman E. Hot Nodules in Children and Adolescents in Western Poland from 1996 to 2000: Clinical Analysis of

31 Patients. J Pediatr Endocrinol Metab [Интернет]. январь 2002 г. [цитируется по 27 ноябрь 2022 г.];15(6). Доступно на:  
<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2002.15.6.823/html>

## Приложение 1. Анкета для пациентов, которым проведена радиойодтерапия

Уважаемые родители, Вашему ребенку \_\_\_\_\_ была проведена процедура радиойодтерапии в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в \_\_\_\_\_ году по поводу диффузного токсического зоба. В большинстве случаев после лечения наступает выздоровление. Поскольку Ваш ребенок больше не был на консультации в нашем центре, мы хотим уточнить нынешнее состояние Вашего ребенка. Если Вам необходима консультация, Вы можете обратиться по телефону 8-916-656-4245 (Иванникова Татьяна Евгеньевна) или написать на электронную почту [ivannikovate@yandex.ru](mailto:ivannikovate@yandex.ru). Пожалуйста, ответьте на вопросы, чтобы оценить нынешнее состояние Вашего ребенка, и вышлите по выше указанным контактам.

1. Получаете ли вы Л-тироксин/Эутирокс?

Да     Нет

2. Если да, то в какой дозе?

\_\_\_\_\_

3. Через сколько месяцев после радиойодтерапии Ваш ребенок начал получать Л-тироксин/Эутирокс?

\_\_\_\_\_

4. Процедура радиойодтерапии проводилась однократно?

Да     Нет

5. Если нет, то сколько раз?

\_\_\_\_\_

6. Имелись ли после проведения радиойодтерапии какие-либо жалобы? Если да, перечислите их.

\_\_\_\_\_

7. Контролируете ли вы в настоящее время уровень гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т4св., Т3св.)? Какие последние показатели?

\_\_\_\_\_

8. Наблюдаетесь ли вы у офтальмолога по поводу эндокринной офтальмопатии?

Да     Нет

9. Сохраняется эндокринная офтальмопатия?

Да     Нет

10. Если да, то какой степени тяжести? \_\_\_\_\_

## Приложение 2. Анкета для пациентов, которым проведено оперативное лечение

Уважаемые родители, Ваш ребенок \_\_\_\_\_ был прооперирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в \_\_\_\_\_ году по поводу диффузного токсического зоба. В большинстве случаев после операции наступает выздоровление. Поскольку Ваш ребенок после операции больше не был на консультации в нашем центре, мы хотим уточнить нынешнее состояние Вашего ребенка. Если Вам необходима консультация, Вы можете обратиться по телефону 8-916-656-4245 (Иванникова Татьяна Евгеньевна) или написать на электронную почту [ivannikovate@yandex.ru](mailto:ivannikovate@yandex.ru). Пожалуйста, ответьте на вопросы, чтобы оценить нынешнее состояние Вашего ребенка, и вышлите по выше указанным контактам.

1. Получает ли Ваш ребенок L-тироксин/Эутирокс?

Да       Нет

2. Если да, то в какой дозе?

3. \_\_\_\_\_  
Получаете ли Ваш ребенок препараты кальция и витамина Д?

Да       Нет

4. Если да, то в какой дозе?

5. Вашему ребенку назначали препараты кальция и витамина Д сразу после операции?

Да       Нет

6. Если «да», через какое время после оперативного лечения отменили?

7. Наблюдаетесь ли Ваш ребенок у офтальмолога по поводу эндокринной офтальмопатии?

Да       Нет

8. Сохраняется ли эндокринная офтальмопатия в настоящее время?

Да       Нет

9. Если да, то какая степень тяжести офтальмопатии?

10. Были ли после операции следующие жалобы:

- Судороги
- Изменение голоса (осиплость голоса, потеря голоса)
- Поперхивание
- Затруднение дыхания
- Сведение кистей рук, ног
- Покалывание в руках

Приложение 3. Алгоритм выбора радикального метода лечения при диффузном токсическом зобе

