Клинические рекомендации

Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	**E 05.0/ E 05.1/ E 05.2**
Возрастная группа:	взрослые
Год утверждения:	**2021**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»**
- Название организации в соответствии с Уставом
- Название организации в соответствии с Уставом

Оглавление

Список сокращений.....4

Термины и определения.....4

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 5

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 5

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....5

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)...6

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 6

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... 6

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 9

2.1 Жалобы и анамнез (раздел 1.6) 9

2.2 Физикальное обследование (раздел 1.6) 9

2.3 Лабораторные диагностические исследования 9

2.4. Инструментальные диагностические исследования 10

3. Лечение тиреотоксикоза, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 12

3.1. Лечение Болезни Грейвса 12

3.1.1. «Консервативное лечение»..... 12

3.1.2. Лечение радиоактивным ^{131} йодом 15

3.1.3. Оперативное лечение болезни Грейвса 17

3.2. Лечение болезни Грейвса во время беременности и послеродовом периоде 18

3.2.1. Планирование беременности при болезни Грейвса.....18

3.2.2. Беременность и болезнь Грейвса.....19

3.2.3. Послеродовой период и болезнь Грейвса.....21

3.4 Лечение Болезни Грейвса у пациентов с эндокринной офтальмопатией……21

3.5. Лечение субклинического тиреотоксикоза……23

3.6. Лечение тиреотоксического криза……23

3.7. Лечение узлового/многоузлового токсического зоба (УТЗ/МТЗ) 24

3.8. Иное лечение..... 27

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....27

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 27

6. Организация оказания медицинской помощи 28

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния).....28

Критерии оценки качества медицинской помощи 29

Список литературы.....30

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....42

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 44

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 46

Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....47

Приложение В. Информация для пациента 48

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....50

Список сокращений

АИТ	Аутоиммунный тиреоидит
БГ	Болезнь Грейвса
ДТЗ	Диффузный токсический зоб
КТ	Компьютерная томография
МРТ	Магнитно-резонансная томография
МТЗ	Многоузловой токсический зоб
РЙТ	Радиойодтерапии
рТТГ	Рецептор тиреотропного гормона
рИРФ1	Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1
РФП	Радиофармпрепарат
свТ3	Свободный трийодтиронин
свТ4	Свободный тироксин
ТГ	Тиреоглобулин
ТПО	Тиреопероксидаза
ТТГ	Тиреотропный гормон гипофиза
УЗИ	Ультразвуковое исследование
УТЗ	Узловой токсический зоб
ЩЖ	Щитовидная железа
ЭОП	Эндокринная офтальмопатия
CAS	Шкала клинической активности эндокринной офтальмопатии [Clinical Activity Score]
EUGOGO	Европейская группа по изучению эндокринной офтальмопатии
^{131}I	Радиоактивный йод 131
99mTc	Изотоп технеция
ATA	Американская тиреоидная ассоциация
ETA	Европейская тиреоидная ассоциация

Термины и определения

Тиреотоксикоз — синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани.

Диффузный токсический зоб (Болезнь Грейвса/Базедова) – аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих антител к рТТГ.

Узловой/многоузловой зоб - заболевание, возникающее вследствие развития функциональной автономии (независимо от ТТГ) узловых образований ЩЖ.

Эндокринная офтальмопатия – самостоятельное аутоиммунное заболевание, тесно связанное с аутоиммунной патологией ЩЖ.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезнь Грейвса (БГ, тиреотоксикоз с диффузным зобом) представляет собой органоспецифическое аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), клинически проявляющееся диффузным поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия (ЭОП), претибиальная микседема, акропатия).

Узловой/многоузловой токсический зоб (тиреотоксикоз с узловым/многоузловым зобом) - заболевание ЩЖ, клинически проявляется узловым поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза, вследствие автономного, независимого от тиреотропного гормона (ТТГ), функционирования узловых образований ЩЖ.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

БГ является одной из форм тиреотоксикоза, вызванного гиперсекрецией гормонов ЩЖ под влиянием антител к рТТГ [1-4]. Антитела к рТТГ имеют преимущественно изотип IgG1 и связываются с эпитопом внеклеточного домена рТТГ [5]. рТТГ взаимодействует с рецепторами рИРФ1 на поверхности тиреоцитов и на орбитальных фибробластах, причем антитела к рТТГ активируют как нисходящие пути рИРФ1, так и активацию рТТГ [6]. Циркулирующие стимулирующие антитела к рТТГ связываясь с рТТГ усиливают выработку внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (АМФ), что приводит к высвобождению тиреоидных гормонов и росту тиреоцитов. Около 30% пациентов с БГ имеют членов семьи, которые также имеют БГ или тиреоидит Хашимото. Близнецовые исследования показали, что 80% восприимчивости к БГ является генетической [7]. Существуют хорошо установленные ассоциации между аллелями основного комплекса гистосовместимости с БГ, причем восприимчивость переносится с гаплотипами HLA-DR3 и HLA - DR4 [8]. К другим локусам восприимчивости, в которых была реплицирована ассоциация, относятся локусы цитотоксического Т - лимфоцитарного антигена-4, нерецепторный белок тирозинфосфатазы - 22, основной лейциновый фактор транскрипции 2 и CD40 [9]. Факторы окружающей среды, такие как курение сигарет, стресс и беременность, также предрасполагают к БГ [10,11]. В регионах с нормальным потреблением йода БГ является наиболее частым заболеванием в нозологической структуре **синдрома тиреотоксикоза**.

В йододефицитных районах наиболее частой причиной **тиреотоксикоза** является функциональная автономия узлов ЩЖ [12-14]. Автономию можно определить, как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие главного физиологического стимулятора – ТТГ гипофиза. При функциональной автономии клетки ЩЖ выходят из-под контроля гипофиза и синтезируют гормоны в избыточном количестве. Если продукция тиреоидных гормонов автономными образованиями превышает физиологическую потребность, у больного разовьется тиреотоксикоз. Это может произойти в результате естественного течения узлового зоба или после поступления в организм дополнительных количеств йода с йодными добавками или в составе йодсодержащих фармакологических средств. Процесс развития функциональной автономии длится годами и приводит к

клиническим проявлениям тиреотоксикоза, в основном, у лиц старшей возрастной группы (после 45 лет).

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наиболее частыми причинами являются БГ и узловой/многоузловой токсический зоб. БГ является наиболее распространенной причиной тиреотоксикоза в богатых йодом географических районах, где ежегодно регистрируется 20-30 случаев на 100 000 человек [14]. В 2001 году распространённость тиреотоксикоза в России составила 18,4 случаев на 100 000 населения [15]. По данным Американской тиреоидной ассоциации (АТА) в 2011году распространенность тиреотоксикоза составила 1,2–1,6%, явного тиреотоксикоза - 0,5–0,6% и субклинического - 0,7–1,0% (16). БГ чаще встречается у женщин и имеет популяционную распространенность 1-1,5%. Примерно у 3% женщин и 0,5% мужчин БГ развивается в течение жизни [17]. Пик заболеваемости БГ приходится на пациентов в возрасте 30-60 лет, причем повышенная заболеваемость наблюдается среди афроамериканцев [18].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E05.0. Тиреотоксикоз с диффузным зобом.
E05.1. Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом.
E05.2. Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Таблица 1. Классификация зоба (ВОЗ, 2001)

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

Таблица 2. Классификация тиреотоксикоза по степени выраженности клинических проявлений

Степень тяжести	**Критерии**
Субклинический тиреотоксикоз	Устанавливается преимущественно на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине. Определяется сниженный (подавленный) уровень ТТГ при нормальных показателях свТ4 и свТ3
Манифестный тиреотоксикоз	Имеется развернутая клиническая картина заболевания и характерные гормональные сдвиги - сниженный уровень ТТГ при высоком уровне свТ4 и/или свТ3

Осложненный тиреотоксикоз	Имеются тяжелые осложнения: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, надпочечниковая недостаточность, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, кахексия и др.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.6.1. Жалобы и анамнез

Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиения, дрожь в теле, потерю веса. Нередко, больные отмечают увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции. Очень часто больные предъявляют жалобы на мышечную слабость [19]. Серьезную опасность для лиц пожилого возраста представляют сердечные эффекты тиреотоксикоза [20,21]. Фибрилляции предсердий – грозное осложнение тиреотоксикоза. Фибрилляции предсердий развивается не только у лиц с манифестным, но и у лиц с субклиническим тиреотоксикозом, особенно имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию [22,23]. В начале появления фибрилляция предсердий обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбоэмболических осложнений [24]. При длительно существующем тиреотоксикозе у больных может развиться дилятационная кардиомиопатия, которая обуславливает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности [25,26]. Примерно у 40 — 50% пациентов с БГ развивается ЭОП, которая характеризуется поражением мягких тканей орбиты: ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц; с вовлечением зрительного нерва и вспомогательного аппарата глаза (век, роговицы, конъюнктивы, слезной железы). У больных развивается спонтанная ретробульбарная боль, боль при движениях глазами, эритема век, отек или припухлость век, гиперемия конъюнктивы, хемоз, проптоз, ограничение подвижности глазодвигательных мышц. Наиболее тяжелыми осложнениями ЭОП являются: нейропатия зрительного нерва, кератопатия с формированием бельма, перфорация роговицы, офтальмоплегия, диплопия [27].

Развитие функциональной автономии, преимущественно, у лиц пожилого возраста определяет клинические особенности данного заболевания. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиения, нарушения сердечного ритма, симптомы недостаточности кровообращения [28-30] Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, патология пищеварительного тракта, неврологические расстройства маскируют основную причину заболевания.

В отличие от функциональной автономии узлов ЩЖ, при которой имеется длительный многолетний анамнез узлового/многоузлового зоба, при БГ обычно имеет место короткий анамнез: симптомы развиваются и прогрессируют быстро и в большинстве случаев приводят пациента к врачу через 6–12 месяцев от начала заболевания.

1.6.2. Физикальное обследование

Внешние проявления: пациенты выглядят встревоженными, беспокойными, суетливыми. Кожные покровы горячие и влажные. На отдельных участках кожи иногда определяют депигментированные очаги (витилиго). Волосы тонкие и ломкие, ногти мягкие, исчерченные и ломкие. В ряде случаев наблюдается дермопатия или претибиальная микседема.

Пальпация щитовидной железы: ЩЖ в 80% случаев при БГ, как правило диффузно увеличена, умеренной плотности, безболезненная, подвижная. При наложении на неё фонендоскопа можно выслушать систолический шум, что вызвано значительным усилением кровоснабжения органа. При узловом/многоузловом зобе в ЩЖ пальпируются очаговые образования.

Сердечно-сосудистая система: при осмотре выявляется тахикардия, увеличение пульсового давления, систолический шум, систолическая гипертензия, фибрилляция предсердий. Хотя все эти изменения присутствуют у большинства больных с тиреотоксикозом, на первый план по клинической значимости выходит фибрилляция предсердий, которая развивается у 5-15% пациентов. Этот процент выше среди пожилых больных и пациентов с предшествующим органическим поражением сердца. ИБС, гипертоническая болезнь, пороки сердца могут сами по себе вызвать нарушение ритма. В таких случаях тиреотоксикоз лишь ускоряет этот процесс. Существует прямая зависимость фибрилляции предсердий от степени тяжести и длительности заболевания. В начале заболевания фибрилляция предсердий носит пароксизмальный характер, но с прогрессированием тиреотоксикоза может перейти в постоянную форму. При эффективном лечении тиреотоксикоза чаще всего синусовый ритм восстанавливается после достижения эутиреоза. У больных с предшествующим заболеванием сердца или более длительным течением мерцательной аритмии синусовый ритм восстанавливается гораздо реже. Трепетание предсердий встречается довольно редко (1,2-2,3%), экстрасистолия - в 5-7% случаев, пароксизмальная тахикардия - в 0,2-3,3% случаев. В редких случаях встречается синусовая брадикардия. Это может быть связано с врожденными изменениями либо с истощением функции синусового узла и развитием синдрома его слабости.

Фибрилляция предсердий может вызывать тромбоэмболии сосудов, особенно мозговых, что требует назначения антикоагулянтной терапии [31,32]. У пожилых больных тиреотоксикоз может сочетаться с ИБС [33]. Увеличение ЧСС и потребности миокарда в кислороде может проявить скрытую форму стенокардии и привести к декомпенсации сердечной недостаточности. Поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе определяют тяжесть и прогноз заболевания. Более того, состояние сердечно-сосудистой системы после устранения тиреотоксикоза, будет определять качество жизни и трудоспособность "выздоровевшего" человека. Известно, что при тиреотоксикозе уже в покое миокард развивает гиперфункцию и за счет неё обеспечивает организм увеличенными запросами в кислороде. С другой стороны, при физической нагрузке или в критической ситуации миокард должен резко увеличить свою работу, т.е. использовать свой функциональный резерв. Именно от функционального резерва сердца зависит адаптация организма к возросшим потребностям при тиреотоксикозе. У пациентов с тиреотоксикозом функциональный резерв сердца значительно снижен, но при достижении эутиреоза повышается, не достигая исходного уровня, что при определенных условиях может определять в дальнейшем развитие сердечной недостаточности.

Желудочно-кишечный тракт: несмотря на повышенный аппетит, для тиреотоксикоза характерно прогрессирующее снижение массы тела. Редко на фоне

некомпенсированного тиреотоксикоза вес может увеличиваться, при этом у больных отмечается повышенный уровень иммунореактивного инсулина, при нормальном уровне С-пептида.

Опорно-двигательный аппарат: нарушения проявляются нарастающей слабостью, проксимальной мышечной атрофией, тремором мелких мышечных групп всего тела (симптом «телеграфного столба»), развитием периодических транзиторных параличей и парезов, снижение содержания миоглобина, повышение риска переломов [34,35].

ЦНС: отмечается увеличение скорости прохождения рефлексов, тремор пальцев вытянутых рук (симптом Мари).

Глазные симптомы, сопровождающие тиреотоксикоз:

- Симптом Грефе — отставание верхнего века от верхнего лимба при взгляде вниз (обусловлено гипертонусом мышцы, поднимающей верхнее веко)
- Симптом Кохера — отставание верхнего века от верхнего лимба при взгляде верх, верхнее веко передвигается кверху быстрее, чем глазное яблоко
- Симптом Дальримпля — расширение глазной щели с появлением белой полоски между верхним лимбом и краем верхнего века (ретракция век)
- Симптом Штельвага — редкое мигание век в сочетании с расширением глазной щели. В норме у здоровых людей наблюдается 3 мигания в 1 мин.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез (раздел 1.6)

2.2 Физикальное обследование (раздел 1.6)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Лабораторные диагностические исследования при болезни Грейвса

- **Рекомендуется исследование функциональной активности ЩЖ:** определение базального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов в сыворотке крови: свТ4 и свТ3 [36,37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: при манифестном тиреотоксикозе концентрация ТТГ должна быть низкой (< 0.1 мЕ/л), содержание в сыворотке свТ4 и свТ3 повышено. При субклиническом тиреотоксикозе при низком уровне ТТГ, уровень свТ4 и свТ3 в сыворотке крови в пределах нормы. Измерение сывороточного ТТГ обладает самой высокой чувствительностью и специфичностью из всех одиночных анализов крови, используемых при подозрении на тиреотоксикоз, и должно использоваться в качестве начального скринингового теста.

- **Рекомендуется исследование иммунологических маркеров:** антител к рТТГ [38,39].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Антитела к рТТГ являются специфическими биомаркерами БГ [40,41]. Метаанализ 21 исследований показал, что чувствительность и специфичность сывороточной концентрации антител к рТТГ, измеренной с помощью анализов связывания второго и третьего поколений, составила 97 и 98% соответственно [42]. В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться или

исчезать. Кроме того, антитела к рТТГ является высокочувствительным и прогностическим биомаркером экстратиреоидных проявлений БГ [43-45], а также полезным прогностическим показателем фетального или неонатального гипертиреоза [46].

Не рекомендуется рутинное определение уровня антител к тиреопероксидазе (ТПО) и к тиреотропному гормону (ТГ) для диагностики БГ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: антитела к ТГ и ТПО выявляются у 40-60% пациентов с БГ и примерно у 80-90% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. При воспалительных и деструктивных процессах в ЩЖ не аутоиммунной природы антитела могут присутствовать, но их уровень чаще невысок.

2.3.2. Лабораторные диагностические исследования при узловом/многоузловом токсическом зобе

- **Рекомендуется исследование функциональной активности ЩЖ:** определение базального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов в сыворотке крови: свТ4 и свТ3 [36,37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Исследование иммунологических маркеров:** антител к рТТГ, ТПО, ТГ не рекомендуется.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Антитела к рТТГ являются специфическими биомаркерами БГ [40,41]. Исследование антител к рТТГ, ТПО, ТГ проводится только в рамках дифференциальной диагностики с БГ или другими формами тиреотоксикоза.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Инструментальная диагностика включает: ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, цветное допплеровское картирование, сцинтиграфию ЩЖ, рентгенологическое исследование, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

2.4.1. Инструментальные диагностические исследования при болезни Грейвса

- **Рекомендуется проведение УЗИ ЩЖ всем пациентам с БГ** [47].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: УЗИ это удобный, неинвазивный, быстрый и эффективный метод исследования пациентов с БГ [48]. С помощью УЗИ определяется объем и эхоструктура ЩЖ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин 25 мл, эхогенность железы средняя, структура равномерная. Эхогенность железы при БГ снижена, эхоструктура обычно однородная. С целью оценки кровоснабжения щитовидной железы проводится цветное допплеровское картирование. При БГ отмечается его усиление [49-51].

- **Рекомендуется проведение сцинтиграфии ЩЖ для дифференциальной диагностики различных форм токсического зоба [3].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: По накоплению и распределению изотопа можно судить о функциональной активности ЩЖ, о характере ее поражения (диффузном или узловом), об

объеме ткани после резекции или тиреоидэктомии, о наличии эктопированной ткани [52]. Наиболее часто используется изотоп технеция - ^{99m}Тс-пертехнетат и ^{99}Тс-технетрил. При БГ отмечается диффузное усиление захвата изотопа всей ЩЖ. Важным показанием к сцинтиграфии ЩЖ является дифференциальная диагностика гиперфункции ЩЖ при БГ, многоузловом токсическом зобе с заболеваниями, протекающими с **деструктивным тиреотоксикозом** (аутоиммунный тиреоидит (АИТ), подострый тиреоидит, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа). В отличие от ^{99m}Тс-пертехнетата, который проникает в клетки посредством натрий-йодного симпортера, ^{99}Тс-технетрил проходит через мембрану тиреоцитов путем пассивной диффузии и накапливается в митохондриях, что позволяет исключить фактор йодной блокады, возникший на фоне приема амиодарона на визуализацию и выявить деструкцию тиреоидной ткани.

- **Рекомендуется** проведение КТ/МРТ для исключения компрессии трахеи и пищевода [53].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: проведение КТ и МРТ помогают диагностировать загрудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода. Значительно менее информативно в этом плане рентгенологическое исследование с контрастированием барием пищевода.

2.4.2. Инструментальные диагностические исследования при узловом/многоузловом токсическом зобе

- **Рекомендуется проведение УЗИ ЩЖ всем пациентам с узловым/многоузловым токсическим зобом** [47,54].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).
Комментарии: при проведении УЗИ определяют объем и эхоструктуру ЩЖ, наличие узловых образований. Протокол УЗИ (обсуждается в отдельных рекомендациях) должен включать описание локализации и размеров образования ЩЖ, лимфоузлов с учетом их ультразвуковых характеристик. С целью оценки кровоснабжения проводится цветное допплеровское картирование.

- **Рекомендуется проведение сцинтиграфии ЩЖ**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Сцинтиграфия ЩЖ показана при узловом/многоузловом зобе, если уровень ТТГ ниже нормы или с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загрудинного зоба. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел (узлы), при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии. В ряде случаев автономия может носить диффузный характер, за счет диссеминации автономно функционирующих участков по всей ЩЖ. Важным показанием к сцинтиграфии ЩЖ является дифференциальная диагностика гиперфункции ЩЖ при узловом/многоузловом токсическом зобе с БГ и заболеваниями, протекающими с деструктивным тиреотоксикозом (безболевой тиреоидит, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа) [55,56].

- **Рекомендуется проведение КТ/МРТ для исключения компрессии трахеи и пищевода [57].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).
Комментарии: проведение КТ и МРТ помогают диагностировать загрудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода. Значительно менее информативно в этом плане рентгенологическое исследование с контрастированием барием пищевода.

Пункционная биопсия и цитологическое исследование проводятся при наличии узловых образований ЩЖ, что обсуждается в отдельных рекомендациях. Если у пациента с БГ обнаружен узел ЩЖ, его следует оценить и лечить в соответствии с рекомендациями, касающимися узлового эутиреоидного зоба.

3. Лечение тиреотоксикоза, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Введение в раздел: В настоящее время существует три метода лечения тиреотоксикоза с диффузным/узловым зобом:

- консервативное лечение;
- хирургическое лечение;
- терапия радиоактивным йодом ^{131}I .

3.1. Лечение Болезни Грейвса

Независимо от выбора метода лечения БГ терапия тиреотоксикоза всегда начинается с назначения тиреостатиков [58].

3.1.1. «Консервативное лечение»

Консервативное лечение назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или перед проведением курса радиойодтерапии (РЙТ), а также, в отдельных группах пациентов, в качестве базового длительного (12 – 24 месяца) курса лечения, который, в некоторых случаях, приводит к стойкой ремиссии [14,59-61]. Важным условием планирования длительной тиростатической терапии является готовность пациента следовать рекомендациям врача (комплаентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи.

Цель лечения: устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация уровня тиреоидных гормонов и ТТГ. Лечение тиреотоксикоза, обусловленного гиперпродукцией тиреоидных гормонов, начинается с приема тиреостатиков.

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

- **Рекомендуется: при впервые выявленной манифестной БГ начинать лечение тиреотоксикоза с назначения тиреостатиков.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- К тиреостатикам относятся производные имидазола (тиамазол**) и тиоурацила (пропилтиоуроцил**) [62,63]. Эти препараты подавляют действие тиреоидной

пероксидазы, ингибируют окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов, в результате чего снижается синтез гормонов ЩЖ. Кроме того, пропилтиоурацил** нарушает конверсию Т4 в Т3. Период полувыведения из крови тиамазола** составляет 4-6 часов, пропилтиоурацила** –1-2 часа. Длительность действия тиамазола** продолжается более суток, пропилтиоурацила** - 12-24 часа. Тиамазол** является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения БГ.

- **Рекомендуется: перед началом тиреостатической терапии определение исходной развёрнутой гемограммы с подсчётом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а также печёночного профиля, включая билирубин и трансаминазы** [64,65].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I).

- **Рекомендуется: у всех пациентов, получающих тиреостатики, при фебрильных состояниях, при фарингите и ангине следует определять уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется**: **информировать пациентов о потенциальных побочных эффектах тиреостатиков и необходимости немедленного информирования врача в случае развития у них желтухи, легкой простуды, жидкого стула, темной мочи, лихорадки, фарингита или цистита.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: агранулоцитоз является редким (0,06%), но грозным осложнением приема тиреостатиков [66-69], крайне редко возникает изолированная тромбоцитопения. До получения результатов анализа крови следует отменить прием тиреостатика. При выявлении нейтропении (абс. количество нейтрофилов <1.5х10*9/л) или агранулоцитоза (абс. количество нейтрофилов <0.5х10*9/л) прием тиреостатиков не возобновляется. Показана госпитализация. Лечение преднизолоном не эффективно. Следует отменить назначенные ранее препараты, вызывающие нейтропению: анальгин, парацетомол, бисептол, нитрофураны и т.д. Рекомендуется проведение эмпирической антибактериальной терапии препаратами широкого спектра (цефалоспорины, фторхинолоны) внутривенно. Возможно (желательно, но необязательно) применение препаратов гранулоцит-колониестимулирующих факторов (Г-КСФ): филграстим: нейпоген, нейпомакс, граноген; ленограстим: граноцит в дозе 5 мг/кг/сутки подкожно или внутривенно, вплоть до достижения абсолютного количества нейтрофилов 1.5х10*9/л. Контроль клинического анализа крови проводится ежедневно. Консультация гематолога по показаниям. После нормализации количества нейтрофилов и стабилизации состояния – оперативное лечение или РЙТ.

К другим крайне редким тяжёлым побочным эффектам относят острый некроз печени (пропилтиоурацил), холестатический гепатит (карбимазол), волчаночно-подобный синдром и васкулит, которые могут быть ассоциированы с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [70-72].

Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов на фоне тиреостатической терапии не рекомендуется. Легкие лейкопенические реакции на тиреостатиках возникают не редко, но они почти всегда транзиторны.

Тиамазол** изначально назначается в дозах: 20 - 30 - 40 мг (на 2 приема) или пропилтиоурацил — 200 - 300 – 400 мг (на 3 — 4 приема) в зависимости от тяжести тиреотоксикоза, соответственно. На фоне такой терапии спустя 3 - 4 недели удается достичь нормализация уровня свТ4 и свТ3. Уровень ТТГ может сохраняться ниже нормы в течение 4 месяцев, несмотря на нормальные и даже пониженные концентрации тиреоидных гормонов в крови, поэтому его определение не имеет большого значения в тактике ведения больного в первые месяцы от начала лечения.

После нормализации уровня свТ4 и свТ3 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика.

Комментарии: надо помнить, что быстрое уменьшение дозы тиамазола** до 5 мг в начале лечения часто приводит к декомпенсации тиреотоксикоза.

После нормализации уровня тиреоидных гормонов возможен переход на одну из двух схем тиреостатической терапии [73]:

Схема «блокируй» - подразумевает монотерапию тиреостатиком в относительно небольшой дозе (7,5 – 10 мг тиамазола**) под ежемесячным контролем уровня тиреоидных гормонов. Плюсом этой схемы является назначение относительно небольшой дозы тиреостатика, относительным минусом – менее надежная блокада ЩЖ, в связи с чем приходится часто менять дозу (титрационный режим).

Схема «блокируй и замещай» - тиреостатик назначается в большей дозе (10 – 15 - 20 мг/сут) и одновременно, начиная от момента нормализации уровня свТ4 или несколько позже пациенту назначается левотироксин натрия** в дозе 25 — 50 мкг в день.

Комментарии: вероятность развития стойкой ремиссии одинакова при использовании схемы "блокируй и замещай" или монотерапии тиреостатиками [74].

- **Рекомендуется: на период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, пациентам с тиреотоксикозом целесообразно назначение бета-адреноблокаторов** [75]**.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: бета-блокаторы: пропранолол** (20-40 мг каждые 6 ч) или бета - блокаторы более длительного действия (атенолол**/бисопролол**) назначаются для контроля адренергических симптомов, таких как учащенное сердцебиение и тремор, особенно на ранних стадиях до начала действия. Высокие дозы пропранолола** (40 мг 4 раза в день) подавляют периферическое превращение Т4 в Т3. Кардиоселективные бета-блокаторы с более высокими кардиопротекторными эффектами профилактики фибрилляции предсердий представляют собой альтернативный выбор, особенно для пациентов с бронхиальной астмой. Антикоагулянтная терапия варфарином** или прямыми пероральными антикоагулянтами должна рассматривается у всех пациентов с фибрилляцией предсердий.

- **Рекомендуется: продолжить лечение тиреостатиками в течение 12-18 месяцев, затем лечение отменяют, если уровни ТТГ и антител к рТТГ нормализовались** [73,76].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется: измерять уровень антител к рТТГ перед отменой приема тиреостатиков, т.к. это позволяет предсказать вероятность рецидива тиреотоксикоза. В отсутствие антител больше шансов длительной ремиссии заболевания** [77,78]**.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется:** при сохраняющемся повышенном уровне антител к рТТГ продолжить тиреостатическую терапию еще в течение 12 месяцев или направить пациента на радикальное лечение (РЙТ или тиреоидэктомию), предварительно обсудив с пациентом [79].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: следует учитывать, что антитела к рТТГ могут оставаться повышенными в связи с возможностью появления блокирующих функцию ЩЖ антител к рТТГ [80.81].

Комментарии: Длительную консервативную терапию в большинстве случаев не целесообразно проводить в следующих группах пациентов (имеет значение сочетание нескольких признаков (значительное увеличение объема ЩЖ (более 40 мл), длительный анамнез тиреотоксикоза (более 2 лет), включая сохранение или рецидив тиреотоксикоза после 1-2 летнего курса тиреостатической терапии, тяжелые осложнения тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность), агранулоцитоз в анамнезе, невозможность частого (раз в 1 – 2 месяца в начале лечения) контроля функции ЩЖ и наблюдения эндокринолога, в том числе вследствие низкой приверженности пациента к лечению.

Частота сохранения тиреотоксикоза после отмены тиреостатических препаратов и/или его отдаленных рецидивов составляет 70% и более. Если у пациента с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) после отмены тиреостатика вновь развивается тиреотоксикоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении радиойодтерапии или тиреоидэктомии.

3.1.2. Лечение радиоактивным ^{131} йодом

РЙТ - эффективный, безопасный и экономически выгодный метод лечения пациентов с различными формами токсического зоба [82]. Целью РЙТ является ликвидация тиреотоксикоза путем разрушения гиперфункционирующей ткани ЩЖ и достижение стойкого гипотиреоидного состояния.

РЙТ при БГ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12-18 месяцев), невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным, после неадекватных по объему операции, а также в качестве первоначального лечения БГ [83].

РЙТ осуществляется путем проведения целого комплекса технологических процессов, взаимно связанных между собой. РЙТ включает следующие технологии: предварительное обследование, радионуклидную диагностику с внутривенным введением РФП, подготовку РФП, РЙТ с пероральным введением РФП, технологию дозиметрического сопровождения (дозиметрическое планирование РЙТ, контроль реальных доз облучения пациентов при РЙТ, радиационный контроль больных, радиационный контроль персонала и помещений отделения РЙТ) [84]. РЙТ может проводиться только в специализированных центрах, способных обеспечить радиационную и экологическую безопасность для больных, сотрудников и окружающей среды.

- **Не рекомендуется: проведение РЙТ в период беременности и грудного вскармливания абсолютно противопоказаны [85,86].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется проведение теста на беременность у пациенток репродуктивного возраста за 48 часов до проведения РЙТ с целью исключения беременности [14].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется отложить зачатие как минимум на 6 месяцев после РАИ как у мужчин, так и у женщин.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: плоды, которые подвергаются воздействию РЙТ после 10-11 недели гестации, могут рождаться без щитовидной железы, а также имеют больший риск снижения интеллекта [87]. В настоящее время нет данных о влиянии терапии на фертильность, частоту самопроизвольного прерывания беременности, мертворождения, а также врожденных дефектов развития у потомства в долгосрочном периоде [88].

- **Рекомендуется наблюдение пациентов в течение первых 1-2 месяцев после РЙТ БГ включая оценку свТ4, свТ3, ТТГ. Мониторинг тиреоидной функции следует продолжать в течение 6 месяцев с 4-6-недельными интервалами или до тех пор, пока развившийся у пациента гипотиреоз не будет компенсирован назначением левотироксина натрия [89-91].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 4).
Комментарии: **Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4-6 недель**

Комментарии: Гипотиреоз может развиваться в период от 4 недель (у 40% пациентов развитие гипотиреоза отмечается к 8й неделе и у более чем 80% - к 16й неделе) [92]. Частота развития гипотиреоза через год после РЙТ составляет 5-50% и положительно коррелирует с дозой радиоактивного йода. Далее ежегодная частота достижения гипотиреоза составляет 3-5%, и она мало зависит от дозы радиоактивного йода [93]. Даже при использовании низких доз радиоактивного йода, что связано с увеличением частоты персистирования и рецидива заболевания, развитие гипотиреоза не может быть исключено [94.]. Транзиторный гипотиреоз развивается в ранние сроки после РЙТ (примерно через 4-6 недель), встречается редко и сопровождается последующим полным восстановлением функции щитовидной железы или рецидивом тиреотоксикоза [95].

Принцип наиболее низкой эффективной дозы важен в рамках терапии радиоактивным йодом, но зачастую это труднодостижимо при желании сохранить баланс между быстрым купированием тиреотоксикоза и отсроченным наступлением гипотиреоза. Поэтому многие специалисты отказываются от точного расчета доз и предлагают фиксированные (185, 370, or 555 МБк) на основании клинических параметров таких, как размер щитовидной железы [96].

Поскольку уровень ТТГ может оставаться подавленным в течение месяца или дольше, его уровень следует интерпретировать с осторожностью и только в совокупности с уровнем свТ4, свТ3, изолировано он не должен использоваться для решения вопроса о начале терапии левотироксином. При инициации терапии левотироксином его дозу следует титровать с использованием оценки уровня свТ4. Необходимая доза может быть меньше стандартной заместительной дозы. Следует избегать наступления манифестного

гипотиреоза, особенно у пациентов с активной фазой ЭОП. При достижении эутиреоидного состояния рекомендована оценка функции щитовидной железы пожизненно как минимум ежегодно, а также при развитии у пациента симптомов гипотиреоза или тиреотоксикоза.

- **Рекомендуется проведение РЙТ повторно пациентам, у которых сохраняется тиреотоксикоз в течение 6 месяцев после РЙТ [97].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: пациенты, у которых отмечается персистирующий подавленный уровень ТТГ в сочетании с нормальными уровнями свободных фракций Т4 и Т3, могут не требовать немедленного повторного проведения РЙТ, однако нуждаются в более тщательном наблюдении на случай возникновения рецидива или развития гипотиреоза.

Комментарии: до проведения РЙТ необходимо устранить симптомы тиреотоксикоза. Пациент должен получать адекватные дозы тиреостатиков до нормализации концентрации свТ4 и свТ3. Предварительная терапия необходима, так как развитие радиационного тиреоидита может утяжелить симптомы тиреотоксикоза вследствие выброса ранее синтезированных тиреоидных гормонов в кровь [98]. Предшествующий прием тиреостатиков не подавляет проникновение ^{131}I в ЩЖ и не снижает эффективность РЙТ в случае, если антитиреоидные препараты отменены за неделю до и в течение недели после проведения [99,100]**.** При субклиническом тиреотоксикозе РЙТ можно проводить без назначения тиреостатических препаратов.

Пациенты, которые находятся в группе повышенного риска развития осложнений за счёт усугубления тиреотоксикоза, включая пожилых и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или тяжёлым тиреотоксикозом, должны получать терапию β-блокаторами и тиреостатиками перед терапией ^{131}I и до того момента, пока не будет достигнут эутиреоз [101, 102]. В случае, если бета-блокаторы применялись до проведения РЙТ, они должны быть отменены при нормализации уровней свободных фракций Т4 и Т3.

- **Рекомендуется у пожилых пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией через 3-7 дней после проведения РЙТ рассмотреть возобновление терапии антитиреоидными препаратами с постепенной их отменой по мере нормализации функции щитовидной железы [103].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Среди нежелательных эффектов РЙТ может наблюдаться боль в области ЩЖ, отек и сиалоаденит. Отсутствуют доказательства увеличения частоты рака ЩЖ, а также общей смертности вследствие онкологических заболеваний после терапии ^{131}I [104]. При лечении БГ отмечается снижение смертности по сравнению с нелеченными пациентами [105].

3.1.3. Оперативное лечение болезни Грейвса

Оперативное лечение является радикальным методом лечения и показано при нецелесообразности консервативной терапии (критерии см. выше), при рецидиве тиреотоксикоза после курса тиреостатической терапии, предпочтении пациента, большом объеме щитовидной железы.

- **Рекомендуется до хирургического лечения БГ нормализовать уровень тиреоидных гормонов (свТ4 и свТ3).**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется проводить коррекцию дефицита витамина D до операции, чтобы снизить риск послеоперационной гипокальциемии [106].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется проведение тотальнай тиреоидэктомии в качестве метода выбора хирургического лечения [107,108].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: предельно-субтотальная или тотальная тиреоидэктомия несколько отличаются технически, но не отличаются с функциональной точки зрения – в обоих случаях исходом операции является гипотиреоз. Чтобы свести к минимуму риск осложнений (гипопаратиреоз, паралич гортанного нерва, раневая инфекция**)** хирургическое вмешательство должно выполняться квалифицированным хирургом, владеющему техникой тиреоидэктомии [109].

- **Рекомендуется в исключительных обстоятельствах, когда достижение эутиреоидного состояния невозможно (аллергия на антитиреоидные препараты, агранулоцитоз) и существует необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии (проведение РЙТ невозможно), необходимо назначение плазмафереза или пламмерунга (назначение пациенту йодида калия непосредственно в предоперационном периоде в сочетании с β-блокаторами) [110].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: калия йодид назначается в виде 5-7 капель (0,25– 0,35 мл) раствора Люголя (8 мг йодида/капля) или 1-2 капель (0,05–0,1 мл) насыщенного раствора калия йодида (50 мг йодида/капля) три раза в день, с водой в течение 10 дней до операции [111].

Комментарии: после тиреоидэктомии рекомендуется определение уровня ионизированного кальция, и, при необходимости, назначение дополнительно препаратов кальция и витамина Д. Приём антитиреоидных препаратов необходимо прекратить. Препараты левотироксина натрия** назначаются сразу в полной заместительной дозе из расчета, ориентировочно, 1.7 мкг/кг веса пациента. Определить уровень ТТГ следует через 6-8 недель после операции.

3.2 Лечение болезни Грейвса во время беременности и послеродовом периоде

3.2.1. Планирование беременности при болезни Грейвса.

Планирование беременности следует отложить пока эутиреоз не будет достигнут и подтвержден дважды в течение 2 месяцев на стабильном терапевтическом режиме [112,113,114]. Женщины должны быть проинформированы о: (1) повышенном риске врожденных дефектов, вызванных приемом антитиреоидных препаратов; (2) возможности прекращения приема тиреостатиков в течение 6-10 недели беременности; (3) предпочтении приема пропилтиоурацила, до/во время первого триместра беременности; (4) приеме тиамазола с 16 недели беременности; (5) противопоказании

лечения по схеме “блокируй и замещай”. Беременность должна быть отсрочена на 6 месяцев после РЙТ, в этот период рекомендуется контрацепция. Тиреоидэктомия показана в случае противопоказаний или несогласия приема тиреостатиков/РЙТ. После операции эутиреоз должен быть подтвержден до зачатия.

- **Рекомендуется: женщины с БГ репродуктивного возраста должны иметь стабильный эутиреоз перед попыткой забеременеть.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется: женщины с БГ должны быть проинструктированы немедленно подтвердить беременность и обратиться к врачу.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется: женщины, получавшие тиамазол, должны быть переведены на пропилтиоурацил при планировании беременности и/или в течение первого триместра беременности.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

3.2.2. Беременность и болезнь Грейвса

Во время беременности потребность организма женщины в тиреоидных гормонах возрастает на 30–50%, поэтому изменение функции ЩЖ происходит уже с первых недель беременности [115,116]. Повышение продукции тиреоидных гормонов является результатом влияния специфических факторов, приводящих к гиперстимуляции ЩЖ. У 2% беременных развивается гестационный гипертиреоз в результате стимулирующего влияния хорионического гонадотропина (ХГЧ) [117,118,119].

- **Рекомендуется: при выявлении у беременных женщин (особенно в первой половине беременности) подавленного уровня ТТГ (менее 0,1 мЕд/л) определить уровень свТ4 и свТ3.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии. Дифференциальная диагностика БГ и гестационного гипертиреоза основывается на выявлении антител к рТТГ, наличии ЭОП, данных УЗИ ЩЖ; выявление антител к ТПО этого сделать не позволяет. Проведение сцинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано (смотреть выше).

- **Рекомендуется: всем женщинам с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ в анамнезе определять уровень антител к рТТГ в сыворотке крови при первом выявлении беременности [120-124].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется: во время беременности назначать минимально возможную дозу тиреостатика, режим “блокируй и замещай” противопоказан.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: методом выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности являются антитиреоидные препараты. Целью приема тиреостатиков является смягчение симптомов тиреотоксикоза у матери без развития гипотиреоза у плода. Это достигается

путем подбора таких доз тиреостатика, которые позволяют сохранить умеренно повышенный уровень свТ4, не добиваясь нормализации ТТГ.

- **Рекомендуется: свТ4 и ТТГ следует определять каждые 2 недели после начала терапии и каждые 4 недели после достижения целевого значения.**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- **Рекомендуется: рассмотреть вопрос о переходе на прием тиамазола с 16 недели беременности.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: начальная суточная доза антитиреоидных препаратов зависит от тяжести тиреотоксикоза: тиамазол 5-15 мг, пропилтиоурацил 50-200 мг [125,126,127]. Эмбриопатия на фоне приема тиамазола встречается у 2-4% детей, особенно в течение 6-10 недели беременности [128-130]. Распространенность врожденных дефектов одинакова при приеме пропилтиоурацил, но спектр дефектов менее выражен [131,132], поэтому препаратом выбора в первом триместре является пропилтиоурацил. Во II и III триместре пропилтиоурацил (вследствие более выраженной гепатотоксичности) следует заменить тиамазолом [133-135].
Пропранолол 10–40 мг 3-4 раза в день можно использовать, однако следует избегать длительного лечения, так как бета-адреноблокаторы могут вызывать ограничение внутриутробного роста, брадикардию плода и неонатальную гипогликемию [136].

- **Рекомендуется: оперативное лечение в случае тяжелого течения тиреотоксикоза и необходимости приема высоких доз антитиреоидных препаратов, а также непереносимости тиреостатика (аллергические реакции или выраженная лейкопения), которое можно проводить во II триместре.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: в I триместре высока вероятность спонтанного аборта, а в III — преждевременных родов [137]. После тиреоидэктомии или предельно субтотальной резекции ЩЖ назначается заместительная терапия левотироксином из расчета 2,3 мкг/кг.

- **Рекомендуется: проведение РЙТ беременным абсолютно противопоказано [138].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: если радиоактивный йод был случайно назначен беременной, её необходимо информировать о радиационном риске, включая риск разрушения у плода ЩЖ, если йод был принят после 12 недели беременности. Рекомендации «за» или «против» прерывания беременности, во время которой женщина получила радиоактивный йод, отсутствуют.

- **Рекомендуется: у женщин, получающих низкие дозы тиамазола (<5-10 мг/сут) или пропилтиоурацил (<50-100 мг/сут), прием тиреостатика может быть отменен во время беременности до 6-10 недели.**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии. Только у 5% пациентов с отрицательными антителами к рТТГ развивается рецидив тиреотоксикоза в течение 8 недель после отмены тиреостатиков [139]. Поэтому,

в первом триместре возможна отмена тиреостатика с обязательным контролем функции ЩЖ каждые 2 недели. Если у беременной женщины сохраняется эутиреоз, то функцию щитовидной железы контролируют каждые 4 недели в течение второго/третьего триместра. Риск рецидива после отмены тиреостатика увеличивает: период лечения менее 6 месяцев, высокая ежедневная доза препарата, высокий уровень антител к рТТГ, низкий/подавленный уровень ТТГ в сыворотке крови во время приема препарата и наличие ЭОП [133, 140].

- **Рекомендуется: определять уровень антител к рТТГ на 18-22 неделе беременности.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: антитела к рТТГ свободно проникают через трансплацентарный барьер и могут вызвать транзиторный тиреотоксикоз у плода и новорожденного [123,124]. У женщин с повышенным уровнем антител к рТТГ (> 3-кратного увеличения), необходимо проведение УЗИ плода с целью выявления признаков нарушения функции ЩЖ, к которым относятся задержка роста, отёчность, зоб, сердечная недостаточность. Если у женщины не определяются антитела к рТТГ риск фетального или неонатального нарушения функции ЩЖ очень низок.

3.2.3. Послеродовой период и болезнь Грейвса

- **Рекомендуется: кормящим женщинам с БГ назначаются те же методы лечения, что и не кормящим женщинам.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется: назначение тиамазола во время лактации, учитывая опасения по поводу пропилтиоурацил -опосредованной гепатотоксичности.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: небольшие количества тиреостатических препаратов поступают в грудное молоко, поэтому низкие дозы пропилтиоурацила (<250 мг) и тиамазола (<20 мг) считаются безопасными для матери и ребенка. Тиреостатики следует принимать после кормления ребенка грудью и в разделенных дозах [135,141].

3.4 Лечение Болезни Грейвса у пациентов с эндокринной офтальмопатией

Длительный некомпенсированный тиреотоксикоз является установленным фактором риска тяжелого течения ЭОП, что определяет необходимость компенсации тиреотоксикоза в максимально возможные сроки [142,143]. Остается актуальной проблема выбора метода лечения тиреотоксикоза у пациентов с ЭОП [144]. Лечение болезни Грейвса мы всегда начинаем с компенсации тиреотоксикоза тиреостатическими препаратами. В настоящее время нет убедительных данных о влиянии дозы или режима приема тиреостатиков (монотерапии или блокирования с последующим приемом левотироксина) на течение ЭОП, но в отдельных случаях, когда трудно добиться стойкой компенсации, схема "блокируй и замещай" может иметь преимущество, так как позволяет длительно поддерживать эутиреоидное состояние, не прибегая к титрованию дозы [145]. Тиреостатическая терапия напрямую не влияет на течение ЭОП, но может оказывать положительный эффект опосредованно, через достижения эутиреоза [146,147]. По данным рядя исследований РЙТ вызывает прогрессирование ЭОП или ее развитие de

novo [148-150], особенно у курильщиков [151], пациентов с ЭОП в анамнезе или недавно диагностированной [152], с поздней коррекцией гипотиреоза после РЙТ [153,154] и высоким уровнем антител к рТТГ [155]. У пациентов группы риска эффективным является назначение низких доз пероральных глюкокортикоидов [156,157], согласно результатам двух рандомизированных контролируемых исследований [147,150] и результатам двух мета-анализов [156,158]. Профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов не требуется у пациентов без ЭОП или у пациентов с неактивной ЭОП если другие факторы риска развития ЭОП ассоциированной с РЙТ отсутствуют [142,158].

У пациентов с ЭОП легкой степени, в неактивной фазе выбор метода лечения тиреотоксикоза проводится независимо от ЭОП ввиду малых рисков прогрессирования ЭОП [116,117]. Если методом выбора является РЙТ, профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов не показано при отсутствии других факторов риска прогрессирования ЭОП [115]. Реабилитационная хирургия ЭОП может потребоваться с целью устранения косметических и функциональных дефектов.

У пациентов с ЭОП легкой степени, в активной фазе выбор метода лечения тиреотоксикоза не зависит от ЭОП и проводится согласно установленным критериям [2]. Если методом выбора является РЙТ, показано профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов [143,156]. У пациентов на терапии тиреостатиками назначение препаратов селена в течение 6 месяцев улучшает течение ЭОП и предотвращает ее прогрессирование с развитием более тяжелых форм [159].

У пациентов с ЭОП средней и тяжелой степени, в неактивной фазе выбор метода лечения тиреотоксикоза не зависит от ЭОП. Если методом выбора является РЙТ, профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов не требуется при отсутствии других факторов риска реактивации ЭОП [144].

У пациентов с ЭОП средней и тяжелой степени, в активной фазе быстрая нормализация функции ЩЖ и стойкое поддержание эутиреоза является приоритетным [60,61,142]. Предпочтительным методом выбора радикального лечения является тиреоидэктомия [160]. Рекомендована неотложная терапия ЭОП.

У пациентов с ЭОП тяжелой степени с угрозой потери зрения рекомендовано лечение тиреотоксикоза тиреостатиками и неотложное лечение ЭОП высокими дозами внутривенных глюкокортикоидов с последующей орбитальной декомпрессией при условии отсутствия эффекта от лечения в течение 2-4 х недель [142].

- **Рекомендуется: быстрая нормализация функции ЩЖ и поддержание стойкого эутиреоза у пациентов с ЭОП.**

Уровень убедительности рекомендаций_А (уровень достоверности доказательств - 1).

- **Рекомендуется: профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов после проведения РЙТ пациентам группы риска прогрессирования ЭОП легкой степени в активной фазе.**

Уровень убедительности рекомендаций_А (уровень достоверности доказательств - 1).

- **Рекомендуется: быстрое достижение и стойкая компенсация тиреотоксикоза с использованием тиреостатической терапии у пациентов с активной ЭОП средней и тяжелой степени. Лечение ЭОП должно быть приоритетным и выполнено до проведения радикального лечения тиреотоксикоза.**

Уровень убедительности рекомендаций_А (уровень достоверности доказательств - 1).

- **Рекомендуется: методом выбора лечения тиреотоксикоза у пациентов с ЭОП тяжелой степени с угрозой потери зрения является тиреостатическая терапия.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –1)

- **Рекомендуется: лечение тиреотоксикоза у пациентов с неактивной ЭОП проводится независимо от ЭОП.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1).

3.5. Лечение субклинического тиреотоксикоза

Субклинический тиреотоксикоз (СТ) ассоциирован с повышенным риском смертности от ИБС, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, переломов и повышенной смертности у пациентов с уровнем ТТГ в сыворотке крови < 0,1 мМЕ/л [161-165]. Кроме того, при наличии антител к рТТГ, определяющих наличие БГ, частота прогрессирования СТ до явного гипертиреоза составляет до 30% в последующие 3 года [166]. В связи с этим, несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, лечение показано пациентам старше 65 лет с ТТГ, который устойчиво составляет < 0,1 мМЕ/л, чтобы потенциально избежать этих серьезных нежелательных явлений и риска прогрессирования до явного гипертиреоза. Лечение также может быть рассмотрено у пациентов старше 65 лет с уровнем ТТГ составляет 0,1–0,39 мМЕ/л из-за повышенного риска развития фибрилляции предсердий, а также может быть целесообразным у более молодых (< 65 лет) пациентов с ТТГ < 0,1 мМЕ/л из-за риска прогрессирования, особенно при наличии факторов риска или сопутствующей патологии.

- **Рекомендуется: лечение субклинического тиреотоксикоза пациентам с БГ > 65 лет с устойчивым уровнем ТТГ < 0,1 мМЕ/л.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется: назначение тиреостатических препаратов в качестве первого выбора лечения субклинического тиреотоксикоза пациентам с БГ.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

3.6. Лечение тиреотоксического криза

Тиреотоксический криз (ТК) - опасное состояние, угрожающее жизни больного. При смертности, оцениваемой в 10%, ТК требует быстрой диагностики и экстренного лечения [167, 168]. Это состояние проявляется резким увеличением выраженности симптомов тиреотоксикоза, гипертермией, нарушением сознания, сердечной недостаточностью, диареей, желтухой. Диагностические критерии ТК у пациентов с тяжелым течением БГ включают лихорадку, тахикардию, аритмию, застойную сердечную недостаточность, возбуждение, бред, психоз, ступор, кому, тошноту, рвоту, диарею, печеночную недостаточность [169]. Общенациональные исследования в Японии выявили высокий уровень заболеваемости и смертности от этого заболевания и впоследствии предложили мультимодальное лечение (комплексного подхода к лечению), включая внутривенное введение ММИ или ПТУ (40 или 400 мг каждые 8 ч), глюкокортикоиды (метилпреднизолон 50 мг внутривенно), бета-блокаторы (пропранолол 40 мг каждые 6 ч) и мониторинг в отделении интенсивной терапии [170]. Наиболее частой причиной смерти от ТК была полиорганная недостаточность, за которой следовали сердечная и дыхательная недостаточность, аритмия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, перфорация желудочно-кишечного тракта, гипоксический синдром мозга и сепсис [171].

- **Рекомендуется: использовать мультимодальный подход к лечению пациентов с БГ и ТК, включающий терапию антитиреоидными препаратами, введение глюкокортикоидов, бета-адреноблокаторов, ликвидация гипоксии, гипертермии, дегидратации, реанимационные мероприятия, симптоматическая терапия, пищевая поддержка, респираторная помощь и мониторинг в отделении интенсивной терапии.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

3.7. Лечение узлового/многоузлового токсического зоба (УТЗ/МТЗ)

Введение в раздел: пациентам с УТЗ/МТЗ показана терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия после подготовки тиреостатиками. Длительное лечение тиамазолом целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение (престарелый возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии).

- **Рекомендуется: проведение РЙТ или хирургического лечения пациентам с УТЗ/МТЗ. Длительное лечение тиреостатиками целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение.**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: При принятии решения о лечении следует учитывать несколько клинических и демографических факторов, а также предпочтения пациента [172]. После постановки диагноза лечащий врач и пациент должны обсудить каждый из вариантов лечения, включая преимущества, ожидаемую скорость выздоровления, побочные эффекты. Показания к РЙТ включают пожилой возраст пациента, сопутствующую коморбидную патологию, предшествующие операции на ЩЖ, небольшой размер зоба [173]. Показаниями к хирургическому лечению являются: наличие симптомов компрессии органов шеи, большой размер зоба (>80 см3), загрудинное расположение зоба (174,175).
Предварительное лечение тиамазолом** перед проведением терапии ^{131}I при УТЗ/МТЗ должно обсуждаться для пациентов, имеющих повышенный риск развития осложнений в связи с усилением тиреотоксикоза, включая пожилых пациентов и тех, у кого имеются заболевания сердечно-сосудистой системы или тяжёлый тиреотоксикоз [176, 177].

- **Рекомендуется: пациентам с УТЗ/МТЗ, которые находятся в группе повышенного риска развития осложнений за счёт усугубления тиреотоксикоза, включая пожилых и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или тяжёлым тиреотоксикозом, проведение терапии β-блокаторами и тиреостатиками перед терапией ^{131}I пока не будет достигнут эутиреоз.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется: у пациентов с повышенным риском осложнений вследствие обострения тиреотоксикоза следует рассмотреть возможность возобновления приема тиреостатиков через 3-7 дней после проведения РЙТ.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: если антитиреоидные препараты используется при подготовке к РЙТ у пациентов с УТЗ/МТЗ, следует не допускать нормализации или повышения уровня ТТГ,

чтобы предупредить прямое воздействия РЙТ на перинодулярную и контралатеральную нормальную ткань ЩЖ, что увеличивает риск развития гипотиреоза [178].

- **Рекомендуется: у пациентов с УТЗ/МТЗ достаточная активность ^{131}I, обеспечивающая ликвидацию тиреотоксикоза, должна быть введена однократно**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: для лечения УТЗ/МТЗ применяют более высокие активности (350-450 Гр), поскольку ^{131}I поглощается только автономными участками и частота развития гипотиреоза значительно ниже, чем при РЙТ БГ [179, 180]. Целью лечения автономии может быть деструкция автономно функционирующей ткани с восстановлением эутиреоза, хотя достижение гипотиреоза и в этой ситуации более надежно страхует от рецидива тиреотоксикоза.

- **Рекомендуется: наблюдение пациентов после РЙТ по поводу УТЗ/МТЗ в течение 1-2 месяцев с оценкой уровня свТ4 и ТТГ. Биохимический мониторинг следует продолжать с интервалом от 4 до 6 недель в течение 6 месяцев или до тех пор, пока у пациента не появится гипотиреоз и он не будет стабильно получать заместительную терапию тиреоидными гормонами. В дальнейшем – как минимум 1 раз в год по клиническим показаниям.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: РЙТ УТЗ/МТЗ приводит к восстановлению эутиреоза, примерно, у 55% пациентов через 3 месяца и у 80% пациентов через 6 месяцев [180]. Объем зоба уменьшается в течение 24 месяцев, примерно, на 40% [181]. Риск персистирующего или рецидивирующего тиреотоксикоза варьирует от 0% до 30%, в зависимости от исходных данных [182].

- **Рекомендуется: если тиреотоксикоз сохраняется в течение 6 месяцев после РЙТ УТЗ/МТЗ повторное проведения РЙТ.**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: в рефрактерных случаях стойкого тиреотоксикоза, вызванного УТЗ/МТЗ, после РЙТ может быть рассмотрено хирургическое вмешательство [183,184]. У некоторые пациентов с персистирующим тиреотоксикозом после РЙТ назначение антитиреоидных препаратов с последующим мониторированием функции ЩЖ позволяет контролировать тиреоткосикоз до тех пор, пока РЙТ не станет эффективной**.**

- **Рекомендуется: если в качестве метода лечения УТЗ/МТЗ выбрана операция, у пациентов с манифестным тиреотоксикозом необходимо достижение эутиреоза на фоне терапии тиреостатиками, возможно в комбинации с β-адреноблокаторами.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: операцией выбора при МТЗ является тиреоидэктомия [186,187]. Резекция пораженной доли ЩЖ может рассматриваться при УТЗ [188]. После тиреоидэктиомии по поводу МТЗ рекомендуется определение уровня иоинизированного кальция сыворотки и, основываясь на полученных результатах, дополнительное назначение препаратов кальция и витамина Д. После операции по поводу МТЗ заместительная терапия

препаратами левотироксина натрия** должна быть начата в дозе, соответствующей весу пациента (1,7 мкг/кг). ТТГ должен определяться каждые 2 месяца до тех пор, пока он не стабилизируется, а затем – ежегодно. После операции по поводу УТЗ уровень ТТГ и св. Т4 должны быть определены через 4-6 недель после операции и, при устойчивом повышении уровня ТТГ, должна быть начата терапия препаратами левотироксина натрия**.

- **Рекомендуется: после тиреоидэктомии по поводу МТЗ следует измерять уровень иоинизированного кальция в сыворотке крови и паратгормона или без него, а также назначать пероральную терапию препаратами кальция и витамина Д на основе полученных результатов.**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется: после тиреоидэктомии по поводу МТЗ следует начинать заместительную терапию тиреоидными гормонами в дозе, соответствующей весу пациента (1,7 мкг/кг) и возрасту, причем пожилым пациентам требуется несколько меньше. ТТГ следует измерять каждые 1-2 месяца до стабильного уровня, а затем ежегодно.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется: после гемитиреоидэктомии по поводу УТЗ исследовать уровень ТТГ и свТ4 через 4-6 недель после операции с целью начала приема препаратов левотироксина натрия**, если наблюдается стойкое повышение ТТГ выше референтного диапазона.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: после гемитиреоидэктомии по поводу УТЗ не требуется исследовать уровень кальция в сыворотке крови. Назначение тиреоидных гормонов требуется примерно у 15-20% пациентов после гемитиреоидэктомии [189]. Уровень ТТГ может оставаться в высоком нормальном диапазоне в течение 3-6 месяцев после гемитиреоидэктомии, поэтому продолжение наблюдения у бессимптомного пациента в течение 4-6 месяцев после операции является целесообразным, поскольку может произойти восстановление нормальной функции ЩЖ [190].

- **Рекомендуется: проведение РЙТ после неадекватной по объему операции по поводу МТЗ и персистенции тиреотоксикоза.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: стойкий или рецидивирующий тиреотоксикоз после операции свидетельствует о неадекватности хирургического вмешательства. Поскольку повторная операция на ЩЖ сопряжена со значительно повышенным риском гипопаратиреоза и повреждения возвратного нерва, методом выбора лечения тиреотоксикоза является терапия радиоактивным йодом [191].

- **Рекомендуется: длительное (пожизненное) лечение антитиреодными препаратами УТЗ/МТЗ у пожилых или иных больных пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, а также у пациентов с повышенным хирургическим риском, которым противопоказано хирургическое вмешательство или РЙТ, а также пациентам, которые предпочитают этот вариант лечения.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: антитиреодные препараты не вызывают ремиссии у пациентов с УТЗ/МТЗ. Поэтому прекращение лечения приводит к рецидиву тиреотоксикоза. Однако длительная (пожизненная) терапия тиреостатиками может быть лучшим выбором для некоторых лиц с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни и с противопоказаниями к хирургическому лечению или РЙТ [192]. Необходимая доза тиамазола** для восстановления эутиреоидного состояния у пациентов с УТЗ/МТЗ обычно составляет (5-10 мг/сут).

3.8. Иное лечение

До достижения эутиреоза следует ограничить физическую нагрузку и прием йодсодержащих препаратов, отказаться от курения.

Пациенты с симптомами ЭОП направляются на консультацию к офтальмологу. Пациенты с тиреоидной кардиопатией, нарушением ритма сердца должны наблюдаться кардиологом. При нелеченном тиреотоксикозе, отсутствии компенсации на фоне проводимого лечения, несоблюдении рекомендаций врача повышается риск развития аритмий, недостаточности кровообращения, тромбоэмболических осложнений.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Пациенты с тиреотоксиеозом должны находиться под активным наблюдением врача-эндокринолога. Вовремя начатое адекватное лечение способствует более быстрому восстановлению эутиреоидное состояние и предотвращает развитие осложнений. До достижения эутиреоза следует ограничить физическую нагрузку и поступление йодсодержащих препаратов, отказаться от курения.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Первичная профилактика не проводится. Скрининг экономически не оправдан.

Среди провоцирующих аутоиммунный тиреотоксикоз факторов внешней среды подозревают инфекцию, но это остается недоказанным. Другой фактор — стресс. Имеются случаи быстрого развития тиреотоксикоза после тяжелых потрясений. Известна, например, высокая частота этого заболевания среди узников концлагерей и в период ведения войн. У пациентов с функциональной автономией щитовидной железы развитие тиреотоксикоза может быть вызвано избыточным потреблением йода, введением йодсодержащих медикаментозных средств.

План наблюдения. Все пациенты с клиническими и лабораторными признаками тиреотоксикоза должны быть направлены на консультацию к эндокринологу для проведения дифференциальной диагностики различных форм тиреотоксикоза и определения тактики лечения. В дальнейшем пациента может наблюдать врач общей практики и при необходимости консультировать эндокринолог. Пациенты с симптомами эндокринной офтальмопатии направляются на консультацию к офтальмологу. При обследовании важно определить тяжесть и активность эндокринной офтальмопатии, решить вопрос об экстренной или плановой госпитализации в специализированные центры. В срочном направлении на госпитализацию нуждаются пациенты

с необъяснимым ухудшением остроты зрения, изменением интенсивности цветового зрения, неожиданным выпадением глаза из глазницы, видимым помутнением роговицы, лагофтальмом, отеком диска зрительного нерва. Пациенты с тиреоидной кардиопатией, нарушением ритма сердца должны наблюдаться у кардиолога или терапевта.

Консервативное лечение ДТЗ проводится в течение 12–18 мес. Основное условие — восстановление эутиреоидного состояния и нормализация уровня свТ3, свТ4 и ТТГ. Пациенту показано исследование Т3 и Т4 первые 4 мес. Затем определяют уровень ТТГ. После нормализации ТТГ достаточно исследовать только его уровень. Перед отменой консервативного лечения определяют уровень антител к рТТГ. В случае рецидива тиреотоксикоза решают вопрос о радикальном лечении. Пациенты с функциональной автономией (токсическими формами узлового зоба) после нормализации Т3 и Т4 направляются на радиойодтерапию или оперативное лечение.

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1. Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1) декомпенсация тиреотоксикоза (плановая госпитализация);
2) осложненные формы тиреотоксикоза: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, надпочечниковая недостаточность, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, кахексия и др. (экстренная госпитализация);
3) тиреотоксический криз (экстренная госпитализация);
4) декомпенсация тиреотоксикоза, осложненного эндокринной офтальмопатией (плановая, экстренная)

6.2. Показания к выписке пациента из медицинской организации
1) при стойком улучшении состояния пациента, когда нет необходимости в дальнейшем его пребывании в стационаре

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния)

При нелеченом тиреотоксикозе, отсутствии компенсации на фоне проводимого лечения, несоблюдении рекомендаций врача повышается риск развития аритмий, недостаточности кровообращения, тромбоэмболических осложнений.

Критерии оценки качества медицинской помощи

• №	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
•			
•	Исследование уровня ТТГ в крови до начала лечения	А	1
•	Исследование уровня св. Т4 в крови	А	1
•	Исследование уровня св. Т3 в крови	А	1
•	Исследование уровня антител к рецептору ТТГ в крови	А	1
•	Проведение УЗИ щитовидной железы	А	1
•	Проведение ЭКГ	А	1
•	Проведение сцинтиграфии щитовидной железы при наличии тиреотоксикоза и узлового/многоузлового зоба	В	2
•	Исследование биохимических показателей крови до начала лечения	А	1
•	Консультация офтальмолога при наличии симптомов ЭОП	А	1
•	Консультация кардиолога при наличии нарушений ритма сердца, фибрилляции предсердий, экстрасистолии, сердечной недостаточности	А	1
•	Исследование биохимических показателей крови при проведении тиреостатической терапии	В	2
•	Назначена ли/проведена ли коррекция тиреостатической терапии препаратами группы тиамазола/пропилтиоурацила в соответствии с клиническими рекомендациями	А	1
•	Даны ли рекомендации по дальнейшей тактике ведения пациента в амбулаторном звене или профильном (хирургическом/радиоизотопном) отделении в соответствии с установленным диагнозом	А	1

Список литературы

1. Фадеев ВВ, Абрамова НА, Прокофьев СА, Гитель ЕП, Мельниченко ГА, Дедов ИИ. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба. *Проблемы эндокринологии.* 2005; 51(4): 10–18. doi:10.14341/probl200551410-18
2. Свириденко НЮ, Лихванцева ВГ, Беловалова ИМ, Шеремета МС, Табеева КИ. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса. *Проблемы эндокринологии*. 2011; 2: 23-26. doi:10.14341/probl201157223-26
3. Smith TJ, Hegedus L: Graves' disease. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1552–1565. doi:10.1056/NEJMra1510030
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. ГЭОТАР-Медиа; 2009; 422 с.
5. Rapoport B, McLachlan SM. TSH receptor cleavage into subunits and shedding of the Asubunit; a molecular and clinical perspective. *Endocr Rev*.2016; 37: 114–134. doi: 10.1210/er.2015-1098
6. Smith TJ, Hegedus L, Douglas RS. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. Best Pract Res. *Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26(3):291–302. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.002
7. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L: Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 930–934. doi: 10.1210/jcem.86.2.7242.
8. Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: Thyrotropin receptor epitope and human leukocyte antigen in Graves' disease. *Front Endocrinol*. 2016; 7: 120. doi:10.3389/fendo.2016.00120.
9. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y: Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015; 64: 82–90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.
10. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedus L:Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160: 661–666. doi: 10.1001/archinte.160.5.661.
11. Manji N., Carr-Smith J.D., Boelaert K. et al. Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12): 4873-4880. doi: 10.1210/jc.2006-1402.
12. Свириденко Н. Ю. Функциональная автономия при эндемическом зобе. *Проблемы эндокринологии.* 2005; 1: 40-42. doi:10.14341/probl200551140-41
13. Gozu HI, Lublinghoff J, Bircan R, Paschke R. Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322:125–134. doi: 10.1016/j.mce.2010.02.001
14. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA: 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26(10): 1343–1421. doi:10.1089/thy.2016.0229
15. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr. Pract*. 2011; 17(3): 456–520. doi: 10.4158/ep.17.3.456

16. Российская ассоциация эндокринологов. Национальные рекомендации: Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом. Москва; 2014
17. Nystrom HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003–2005. *Clin Endocrinol.* 2013; 78: 768–776. doi: 10.1111/cen.12060
18. McLeod DS, Caturegli P, Cooper DS, Matos PG, Hutfless S. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. *JAMA*. 2014; 311: 1563–1565. doi: 10.1001/jama.2013.285606
19. Свириденко НЮ. Тиреотоксикоз. Национальное руководство "Общая врачебная практика" под редакцией Денисова ИН, Лесняк ОМ. ГЭОТАР – Медиа. 2013; Глава 8: 677-689
20. van de Ven AC, Netea-Maier RT, de Vegt F, Ross HA, Sweep FC, Kiemeney LA, Smit JW, Hermus AR, den Heijer M. Associations between thyroid function and mortality: the influence of age. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(2):183–191. doi: 10.1530/EJE-13-1070.
21. Asvold BO, Bjoro T, Platou C, Vatten LJ. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2012; 77:911–917. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04477.x.
22. Biondi B, Kahaly GJ: Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:431–443. doi: 10.1038/nrendo.2010.105.
23. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, Pedersen OD, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(7):2372–2382. doi: 10.1210/jc.2013-4184
24. Дедов ИИ, Калашников ВЮ, Терёхин СА, Головенко ЕН, Свириденко НЮ, Мелкозёров КВ, Парфененкова АА, Копылов ФЮ, Грибанова АВ. Фатальный спазм коронарной артерии у пациента с тиреотоксикозом. *Кардиология.* 2012; 52(11): 92 – 96. ISSN 0022-9040
25. Свириденко НЮ, Тугеева ЭФ, Арипов МА, Бузиашвили ЮИ. Функциональный резерв сердца и показатели левого желудочка у больных диффузным токсическим зобом после медикаментозного восстановления эутиреоза тиамазолом. Проблемы эндокринологии. 2009; 55(3): 21-24. doi.10.14341/probl200955321-24
26. Арипов МА, Свириденко НЮ, Тугеева ЭФ, Бузиашвили ЮИ. Ремоделирование левого желудочка у больных тиреотоксикозом. *Проблемы эндокринологии.* 2009; 55(4): 11-15. doi.10.14341/probl200955411-15
27. Свириденко НЮ, Беловалова ИМ, Шеремета МС, Табеева КИ, Ремизов ОВ. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия под редакцией академика РАН И.И. Дедова и академика РАН Г.А. Мельниченко, М.,МАИ-ПРИНТ, 2012, 143 с.
28. Fadeyev V. Clinical Aspects of Thyroid Disorders in the Elderly Thyroid international. 2007; 3: 4-15.
29. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, Ford I, Welsh P, Sattar N, Macfarlane PW, Mooijaart SP, Rodondi N, de Craen AJPROSPER Group. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012: 97(3):852–861. doi: 10.1210/jc.2011-1978.
30. Waring AC, Harrison S, Samuels MH, Ensrud KE, LeBLanc ES, Hoffman AR, Orwoll E, Fink HA, Barrett-Connor E, Bauer DC. Thyroid function and mortality in older men: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):862–870. doi: 10.1210/jc.2011-2684.
31. Ceresini G, Ceda GP, Lauretani F, Maggio M, Usberti E, Marina M, Bandinelli S, Guralnik JM, Valenti G, Ferrucci L. Thyroid status and 6-year mortality in elderly people living in a mildly iodine-deficient area: the aging in the Chianti Area Study. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61:868–874.

32. Segna D, Méan M, Limacher A, Baumgartner C, Blum MR, Beer JH, Kucher N, Righini M, Matter CM, Frauchiger B, Cornuz J, Aschwanden M, Banyai M, Osterwalder J, Husmann M, Egloff M, Staub D, Lämmle B, Angelillo-Scherrer A, Aujesky D, Rodondi N. Association between thyroid dysfunction and venous thromboembolism in the elderly: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr;14(4):685-94. doi: 10.1111/jth.13276
33. Sohn SY, Lee E, Lee MK, Lee JH. The Association of Overt and Subclinical Hyperthyroidism with the Risk of Cardiovascular Events and Cardiovascular Mortality: Meta-Analysis and Systematic Review of Cohort Studies. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(4):786-800. doi: 10.3803/EnM.2020.728
34. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, Wirth CD, Peeters RP, Asvold BO, den Elzen WP, Luben RN, Imaizumi M, Bremner AP, Gogakos A, Eastell R, Kearney PM, Strotmeyer ES, Wallace ER, Hoff M, Ceresini G, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Stott DJ, Westendorp RG, Khaw KT, Langhammer A, Ferrucci L, Gussekloo J, Williams GR, Walsh JP, Juni P, Aujesky D, Rodondi N, Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. JAMA. 2015;313(20):2055–2065. doi: 10.1001/jama.2015.5161.
35. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, Hofman A, Rodondi N, Peeters RP, Franco OH. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2014; 29(11):791–800. doi: 10.1007/s10654-014-9946-8.
36. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9(12): 724–734. doi: 10.1038/nrendo.2013.193.
37. Grebe SK, Kahaly GJ. Laboratory testing in hyperthyroidism. *Am J Med*. 2012; 125(9):S2. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.013.
38. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves'disease. *Clin Endocrinol.* 2016; 84(1): 115–120. doi: 10.1111/cen.12688.
39. Smith TJ, Hegedus LN. Graves' disease. *Engl J Med*. 2016; 375(16):1552–1565. doi:10.1056/NEJMra1510030
40. Kahaly GJ, Olivo PD. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(2): 184. doi: 10.1056/NEJMc1614624.
41. Kahaly GJ, Diana T. TSH receptor antibody functionality and nomenclature. *Front Endocrinol*. 2017; 8: 28. doi: 10.3389/fendo.2017.00028.
42. 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*. 2012; 12(2):107–113. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.003.
43. Ponto KA, Kanitz M, Olivo PD, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Clinical relevance of thyroidstimulating immunoglobulins in graves'ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2011; 118 (11):
2279–2285. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.03.030.
44. Ponto KA, Diana T, Binder H, Matheis N, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Thyroid-stimulating immunoglobulins indicate the onset of dysthyroid optic neuropathy. J Endocrinol Invest. 2015; 38(7): 769–777. doi: 10.1007/s40618-015-0254-2
45. Kampmann E, Diana T, Kanitz M, Hoppe D, Kahaly GJ. Thyroid stimulating but not blocking autoantibodies are highly prevalent in severe and active thyroid-associated orbitopathy: a prospective study. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 678194. doi: 10.1155/2015/678194.
46. Kiefer FW, Klebermass-Schrehof K, Steiner M, Worda C, Kasprian G, Diana T, Kahaly GJ, Gessl A. Fetal/neonatal thyrotoxicosis in a newborn from a hypothyroid woman with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(1): 6–9. doi: 10.1210/jc.2016-2999.

47. Goichot B, Bouee S, Castello-Bridoux C, Caron P: Survey of clinical practice patterns in the management of 992 hyperthyroid patients in France. *Eur Thyroid J.* 2017; 6(3): 152–159. doi: 10.1159/000453260
48. Hegedus L. Thyroid ultrasound. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001; 30(2): 339–360. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70190-0.
49. Erdogan MF, Anil C, Cesur M, Baskal N, Erdogan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid.* 2007; 17(3): 223–228. doi: 10.1089/thy.2006.0104.
50. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, Halls JM. Color-flow Doppler sonography in Graves disease: “thyroid inferno.” *AJR Am J Roentgenol.* 1988; 150(4): 781–784. doi: 10.2214/ajr.150.4.781.
51. Kim TK, Lee EJ: The value of the mean peak systolic velocity of the superior thyroidal artery in the differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Ultrasonography*. 2015; 34(4): 292–296. doi: 10.14366/usg.14059
52. Bogazzi F, Vitti P. Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008; 4(2):70–71. doi: 10.1038/ncpendmet0692.
53. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L: The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. Thyroid. 2011; 21(6): 585–591. doi: 10.1089/thy.2011.2106.ed3.
54. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. // Radiology. 2011;260(3):892-899. doi: 10.1148/radiol.11110206
55. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Свириденко НЮ, Платонова НМ. Диагностика, профилактика и лечение ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы. *Вестник РАМН.* 2006; 2: 15–22.
56. Свириденко Н. Ю., Платонова Н. М., Молашенко Н. В., Голицин С.П., Бакалов С.А., Сердюк С.Е. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике. (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы). *Российский кардиологический журнал.* 2012, 2 (94): 63–71.
57. Бельцевич ДГ, Ванушко ВЭ, Мельниченко ГА, Румянцев ПО, Фадеев ВВ. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых. *Эндокринная хирургия*. 2016; 10(1): 5-12.doi: 10.14341/serg201615-12
58. Cooper DS: Antithyroid drugs in the management of patients with Graves’ disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(8):3474–3481. doi: 10.1210/jc.2003-030185.
59. 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*. 2010; 95(5): 2227–2233. doi: 10.1210/jc.2009-2752.
60. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, Montori VM. Antithyroid drugs – the most common treatment for Graves’ disease in the United States: a nationwide population-based study. *Thyroid*. 2016; 26(8): 1144–1145. doi: 10.1089/thy.2016.0222.
61. Laurberg P, Berman DC, Andersen S, Bulow Pedersen I: Sustained control of Graves’ hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves’ orbitopathy. *Thyroid*. 2011; 21(9):951–956. doi: 10.1089/thy.2011.0039.

62. Свириденко Н.Ю., Колода Д.Е. Антитиреоидные средства. “В кн.: Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: *Руководство для практикующих врачей*. Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко”. М.; Литтерра, 2013; Глава 5; С. 85-90
63. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005; 3:352(9): 905–917. doi: 10.1056/NEJMra042972.
64. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med.* 2009; 360 (15): 1574–1575. doi: 10.1056/NEJMc0809750.
65. Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a populationbased cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(3): 619–629. doi: 10.1111/bcp.12336.
66. Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol*. 2004; 61(5): 589–594. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02135.x.
67. Yang J, Zhu YJ, Zhong JJ, Zhang J, Weng WW, Liu ZF, Xu Q, Dong MJ. Characteristics of antithyroid drug-induced agranulocytosis in patients with hyperthyroidism: a retrospective analysis of 114 cases in a single institution in China involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years. *Thyroid*. 2016(5); 26: 627–633. doi: 10.1089/thy.2015.0439.
68. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12): 4776–4783. doi: 10.1210/jc.2013-2569
69. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, Kunii Y, Mukasa K, Ito K, Ito K. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves’disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(1):E49–E53. doi: 10.1210/jc.2011-2221.
70. Otsuka F, Noh JY, Chino T, Shimizu T, Mukasa K, Ito K, Ito K, Taniyama M. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77(2):310–315. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04365.x.
71. Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(3):619–629. doi: 10.1111/bcp.12336.
72. Yang J, Li LF, Xu Q, Zhang J, Weng WW, Zhu YJ, Dong MJ. Analysis of 90 cases of antithyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China. *Thyroid.* 2015; 25(3): 278–283. doi: 10.1089/thy.2014.0350.
73. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for reating Graves’ hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD003420. doi: 10.1002/14651858.CD003420.pub4.
74. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Bahn RS. Comparative effectiveness of therapies for Graves’ hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3671–3677. doi: 10.1210/jc.2013-1954.
75. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, Tanaka T, Ogo A, Yoshizumi H, Kaise K, Higashi K, Tanabe M, Shimazu S, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. BBGD Study Group. Shortterm effects of beta-adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves’ disease. *Intern Med.* 2012; 51(17):2285–2290. doi: 10.2169/internalmedicine.51.7302.
76. Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, Schuetz P. Can we predict relapse in Graves’ disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176: 87–97.

77. Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JG, Wiersinga WM: Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 1381–1389.
78. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, Milkos AB, Ward LS: Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment. *Thyroid.* 2015; 25: 1282–1290.
79. 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*. 2005; 152: 695–701.
80. Diana T, Krause J, Olivo PD, Konig J, Kanitz M, Decallonne B, Kahaly GJ: Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol.* 2017; 189: 304–309.
81. Diana T, Wьster C, Olivo PD, Unterrainer A, Kцnig J, Kanitz M, Bossowski A, Decallonne B, Kahaly GJ: Performance and specificity of six immunoassays for TSH receptor antibodies: a multicenter study. *Eur Thyroid J.* 2017; 6: 2.
82. Donovan PJ, McLeod DS, Little R, Gordon L. Cost-utility analysis comparing radioactive iodine, anti-thyroid drugs and total thyroidectomy for primary treatment of Graves'disease. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175(6): 595–603. doi: 10.1530/EJE-16-0527.
83. Фомин Д.К., Свириденко Н.Ю., Румянцев П.О. Терапия радиоактивным йодом. *"В кн.: Национальное руководство: Эндокринология. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко"*. 2016; Глава 6; С. 381-390.
84. Esfahani AF, Kakhki VR, Fallahi B, Eftekhari M, Beiki D, Saghari M, Takavar A. Comparative evaluation of two fixed doses of 185 and 370 MBq 131I, for the treatment of Graves' disease resistant to antithyroid drugs. Hell J. Nucl. Med. 2005; 8(3); 158-161. PMID: 16390021.
85. Fisher WD, Voorhess ML, Gardner LI. Congenital hypothyroidism in infant following maternal I-131 therapy with a review of hazards of environmental radioisotope contamination. J Pediatr. 1963; 62:132-146. doi: 10.1016/s0022-3476(63)80080-3.
86. Azizi F, Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 70:803–809. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03442.x.
87. Berg GE, Nyström EH, Jacobsson L, Lindberg S, Lindstedt RG, Mattsson S, Niklasson CA, Norén AH, Westphal OG. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in a pregnant women. J Nucl Med. 1998; 39(2):357-361. PMID: 9476950.
88. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69(3):479-90. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x.
89. Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid.* 2013;23(5):620-625. doi: 10.1089/thy.2012.0258.
90. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Søe-Jensen P, Hansen JM. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med*. 1995;238(6):491-7. doi: 10.1111/j.1365-2796.1995.tb01230.x.
91. Uy HL, Reasner CA, Samuels MH. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med.* 1995;99(2):173-179. doi:10.1016/s0002-9343(99)80137-5.
92. Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid*. 2013;23(5):620-625. doi: 10.1089/thy.2012.0258.

93. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Søe-Jensen P, Hansen JM. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med.* 1995;238(6):491-497. doi: 10.1111/j.1365-2796.1995.tb01230.x.
94. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med*. 1984;16:311(7):426-32. doi: 10.1056/NEJM198408163110702.
95. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гусева Т.Н., Гарбузов П.И., Бузиашвили И.И., Мельниченко Г.А. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным ^{131}I. *Проблемы Эндокринологии.* 2005;51(1):3-9. doi.org/10.14341/probl20055113-9.
96. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*. 2012;33(6):920-80. doi: 10.1210/er.2012-1030.
97. Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1073-1077. doi: 10.1210/jcem.87.3.8333.
98. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A. Glucocorticoids and outcome of radioactive iodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):13-14. doi: 10.1530/eje.1.01938.
99. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, Bucher HC, Müller-Brand J, Müller B. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2007;334(7592):514. doi: 10.1136/bmj.39114.670150.BE.
100. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jul;86(7):3016-21. doi: 10.1210/jcem.86.7.7639. PMID: 11443161.]
101. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Meta*b. 1999;84(11):4012-4016. doi: 10.1210/jcem.84.11.6149.
102. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007; 9:116(15):1725-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326.
103. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Gram J, Veje A, Marving J, Hegedus L. Resumption of methimazole after 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluated by a randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149(6):485–492. doi: 10.1530/eje.0.1490485.
104. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, Harris BS 3rd, Hoffman DA, McConahey WM, Maxon HR, Preston-Martin S, Warshauer ME, Wong FL, Boice JD Jr. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA.* 1998;280(4):347-355. doi:10.1001/jama.280.4.347.
105. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Excess Mortality in Treated and Untreated Hyperthyroidism Is Related to Cumulative Periods of Low Serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;1:102(7):2301-2309. doi: 10.1210/jc.2017-00166.
106. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014; 101(4):307–320. doi: 10.1002/bjs.9384.
107. Guo Z, Yu P, Liu Z, Si Y, Jin M: Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Endocrinol.* 2013; 79(5): 739–746. doi: 10.1111/cen.12209.

108. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 2008; 228(3): 320–330. doi: 10.1097/00000658-199809000-00005.
109. 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*. 2013; 20(2) 660–667. doi: 10.1245/s10434-012-2606-x.
110. Plummer HS. The value of iodine in exopthalmic goiter. *J Iowa Med So*c. 1924; 14:66–73.
111. Erbil Y, Ozluk Y, Giriş M, Salmaslioglu A, Issever H, Barbaros U, Kapran Y, Ozarmağan, S, Tezelman S. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(6): 2182–2189. doi: 10.1210/jc.2007-0229.
112. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010; 31(5): 702–755. doi: 10.1210/er.2009-0041.
113. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(4): 1606–1614. doi: 10.1210/jc.2015-4274.
114. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Maternal thyroid disease in the Danish National Birth Cohort: prevalence and risk factors. Eur J Endocrinol. 2016; 174(2):203–212. doi: 10.1530/EJE-15-0816.
115. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997; 18(3):404–433. doi: 10.1210/edrv.18.3.0300.
116. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):238–249. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70086-X.
117. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid*. 2004; 14(12):1084– 1090. doi: 10.1089/thy.2004.14.1084.
118. Lo JC, Rivkees SA, Chandra M, Gonzalez JR, Korelitz JJ, Kuzniewicz MW. Gestational thyrotoxicosis, antithyroid drug use and neonatal outcomes within an integrated healthcare delivery system. *Thyroid*. 2015; 25(6):698–705. doi: 10.1089/thy.2014.0434.
119. Andersen SL, Olsen J, Carle A, Laurberg P. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study. *J Clin Endocrinol Me*tab. 2015; 100(3): 1164–1171. doi: 10.1210/jc.2014-3588.
120. Grebe SK, Kahaly GJ. Laboratory testing in hyperthyroidism. *Am J Med.* 2012; 125(9):S2. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.013.
121. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves'disease. *Clin Endocrinol*. 2016; 84(1): 115–120. doi: 10.1111/cen.12688.
122. Kahaly GJ, Olivo PD. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2017; 12;376(2):184. doi: 10.1056/NEJMc1614624.
123. McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid*. 1992; 2(2): 155–159. doi: 10.1089/thy.1992.2.155.
124. Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, Bretones P, Gaucherand P, Claris O, Charrie A, Raverot V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Bournaud C. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(4): 451–460. doi: 10.1530/EJE-14-0254.

125. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N: Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves'disease. *J Clin Endocrinol. Metab*. 2007; 92:2157–2162.
126. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:2396–2403.
127. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 1606–1614.
128. Andersen SL, Knøsgaard L, Olsen J, Vestergaard P, Andersen S. Maternal thyroid function, use of antithyroid drugs in early pregnancy, and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):6040-6048. doi: 10.1210/jc.2019-01343.
129. Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid drugs and congenital malformations: a nationwide Korean cohort study. Ann Intern Med. 2018;168(6):405-413. doi: 10.7326/M17-1398.
130. Li H, Zheng J, Luo J, Zeng R, Feng N, Zhu N , Feng O. Congenital anomalies in children exposed to antithyroid drugs in-utero: a meta-analysis of cohort studies. *PloS One*. 2015;10(5):e0126610. doi: 10.1371/journal.pone.0126610.
131. YoshiharaA, Noh JY, Watanabe Fukushita M, Matsumoto M, Suzuki N, Hoshiyama A, Suzuki A, Mitsumatsu T, Kinoshita A, Kentaro Mikura K, Yoshimura R, Sugino K, Ito K. Exposure to Propylthiouracil in the First Trimester of Pregnancy and Birth Defects: A Study at a Single Institution. *J Endocr Soc*. 2021; 19;5(3):204. doi: 10.1210/jendso/bvaa204.
132. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid*. 2014; 24(10):1533–1540. doi: 10.1089/thy.2014.0150.
133. Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(1):13–R20. doi: 10.1530/EJE-14-0135.
134. Korelitz JJ, McNally DL, Masters MN, Li SX, Xu Y, Rivkees SA. Prevalence of thyrotoxicosis, antithyroid medication use, and complications among pregnant women in the United States. *Thyroid.* 2013; 23(6):758–765. doi: 10.1089/thy.2012.0488.
135. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017; 27(3): 315–389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
136. Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med.* 1981; 305(22): 1323–1326. doi: 10.1056/NEJM198111263052205.
137. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(1): 1–8. doi: 10.1530/EJE-08-0663.
138. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol*. 2008; 69(3): 479–490. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x.
139. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, Husebye ES, Lien EA, Aanderud S. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2002; 147(5):583–589. doi: 10.1530/eje.0.1470583.
140. Laurberg P: Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy: time to reconsider the mechanism? Eur J Endocrinol. 2006; 155(6): 783–786. doi: 10.1530/eje.1.02295.

141. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(6): 2354–2359. doi: 10.1210/jcem.86.6.7573.
142. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM. European Group on Graves Orbitopathy: The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. Eur Thyroid J. 2016;5:9–26. doi: 10.1159/000443828.
143. Bartalena L, Macchia PE, Marcocci C, Salvi M, Vermiglio F. Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement. J Endocrnol Invest. 2015;38:481–487. doi: 10.1007/s40618-015-0257-z.
144. Chen DY., Schneider PF., Zhang XS., Luo XY, He ZM, Chen TH. Changes in graves' ophthalmopathy after radioiodine and anti-thyroid drug treatment of Graves' disease from 2 prospective, randomized, open-label, blinded end point studies. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014; 122 (1): 1-6. doi: 10.1055/s-0033-1358484.
145. Табеева К.И. Клиническое течение эндокринной офтальмопатии после хирургического лечения болезни Грейвса. Дисс. к-та мед. наук, М., 2010г., С 51-69.
146. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:592–599. doi: 10.1210/jc.2010-2329.
147. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring 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. 2008;158: 69–75. DOI: 10.1530/EJE-07-0450.
148. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 1998;338:73–78. doi: 10.1056/NEJM199801083380201.
149. Karlsson F, Dahlberg P, Jansson R, Westermark K, Enoksson P. Importance of TSH receptor activation in the development of severe endocrine ophthalmopathy. Acta Endocrinol. 1989;121(2):132–141.
150. 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. 1989;321: 1349–1352. doi: 10.1056/NEJM198911163212001.
151. Tallstedt L, Lundell G, Torring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. N Engl J Med. 1992;326:1733–1738. doi: 10.1056/NEJM199206253262603.
152. Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nystrom E, Ponjavic V, Taube A, Torring O, Wallin G, Asman P, Lundell G. Thyroid Study Group of TT 96: Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94: 3700–3707. doi: 10.1210/jc.2009-0747.
153. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Curro N, Simonetta S, Ratiglia R, Beck-Peccoz P, Salvi M. Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:3381–3386. doi: 10.1210/jc.2009-0506.
154. 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. 1994;130:494–497. doi: 10.1530/eje.0.1300494.
155. 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. 1994;79:542–546. doi: 10.1210/jcem.79.2.7913934.

156. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, Tanda ML, Bartalena L. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:1333–1337. doi: 10.1210/jc.2009-2130.
157. 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. 2005;90:5321–5323. doi: 10.1210/jc.2005-0507.
158. 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. 2008;69:943–950. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03279.x.
159. Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, Grossman A, Robenshtok E. Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2014;24:1515–1523. doi: 10.1089/thy.2014.0218.
160. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, Bartolomei MP, Nardi M, Pinchera A, Bartalena L. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case- control study. Clin Endocrinol. 1999;51:503– 508. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00843.x.
161. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015; 4(3): 149–163. doi: 10.1159/000438750.
162. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, Iervasi G, Asvold BO, Sgarbi JA, Volzke H, Gencer B, Maciel RM, Molinaro S, Bremner A, Luben RN, Maisonneuve P, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Westendorp RG, Franklyn JA, Vittinghoff E, Walsh JP, Rodondi N.Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012; 172(10) 799–809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402.
163. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, Nanchen D, den Elzen WP, Balmer P, Luben RN, Iacoviello M, Triggiani V, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Jukema JW, Westendorp RG, Vittinghoff E, Aujesky D, Rodondi N. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation.* 2012; 126(9): 1040–1049. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024.
164. Wirth CD, Blum MR, da Costa BR, Baumgartner C, Collet TH, Medici M, Peeters RP, Aujesky D, Bauer DC, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and the risk for fractures: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (3): 189–199. doi: 10.7326/M14-0125.
165. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, Wirth CD, Peeters RP, Asvold BO, den Elzen WP, Luben RN, Imaizumi M, Bremner AP, Gogakos A, Eastell R, Kearney PM, Strotmeyer ES, Wallace ER, Hoff M, Ceresini G, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Stott DJ, Westendorp RG, Khaw KT, Langhammer A, Ferrucci L, Gussekloo J, Williams GR, Walsh JP, Juni P, Aujesky D, Rodondi N. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2015; 313(20): 2055–2065. doi: 10.1001/jama.2015.5161.
166. Zhyzhneuskaya S, Addison C, Tsatlidis V, Weaver JU, Razvi S. The natural history of subclinical hyperthyroidism in Graves' disease: the rule of thirds. *Thyroid.* 2016; 26(6): 765–769. doi: 10.1089/thy.2015.0470.
167. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T. 2016 guidelines for the management of thyroid storm from the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (first edition). *Endocr J*. 2016; 63: 1025–1064. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0336.

168. Akamizu T. Thyroid storm: a Japanese perspective. *Thyroid*. 2018; 28: 32–40. doi: 10.1089/thy.2017.0243.
169. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinol Metab* Clin North Am. 1993; 22: 263–277.
170. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M. Japan Thyroid Association: Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid*. 2012;22: 661–679. doi: 10.1089/thy.2011.0334
171. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: the taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrino*l. 2016; 84: 912–918. doi: 10.1111/cen.12949.
172. Brandt F, Thvilum M, Almind D, Christensen K, Green A, Hegedus L, Brix TH. Graves' disease and toxic nodular goiter are both associated with increased mortality but differ with respect to the cause of death: a Danish population-based register study. Thyroid 2013; 23: 408–413. doi: 10.1089/thy.2012.0500
173. Erkan ME, Demirin H, Asik M, Celbek G, Yildirim M, Aydin Y, Gungor A, Dogan AS. Efficiency of radioactive I-131 therapy in geriatric patients with toxic nodular goiter. Aging Clin Exp Res. 2012; 24:714–717. doi: 10.3275/8759
174. Kang AS, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA. 2002 Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): surgery versus radioiodine. Surgery.132:916–923; discussion 923. doi: 10.1067/msy.2002.128691.
175. Porterfield JRJr, Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Richards ML. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's disease). World J Surg. 2008; 32:1278–1284. doi: 10.1007/s00268-008-9566-0.
176. Albino CC, Graf H, Sampaio AP, Vigario A, Paz-Filho GJ. Thiamazole as an adjuvant to radioiodine for volume reduction of multinodular goiter. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008; 17:1781–1786. doi: 10.1517/13543780802501325.
177. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*. 2010; 16:468–475. doi: 10.4158/10024.GL.
178. Lee YY, Tam KW, Lin YM, Leu WJ, Chang JC, Hsiao CL, Hsu MT, Hsieh AT. Recombinant human thyrotropin before (131) I therapy in patients with nodular goitre: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83:702–710. doi: 10.1210/jc.2004-1550.
179. Zakavi SR, Mousavi Z, Davachi B. Comparison of four different protocols of I-131 therapy for treating single toxic thyroid nodule. *Nucl Med Commun*. 2009; 30:169–175. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283169148.
180. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, Niepomniszcze H, Pitoia F, Pretell E, Vaisman M, Ward LS, Wohllk N, Tomimori E. Latin American thyroid society. Latin American thyroid society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009; 53:1167–1175. doi: 10.1590/s0004-27302009000900014.
181. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62:331–335. doi.10.1111/j.1365-2265.2005.02218.x

182. Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med.* 1999; 159:1364–1368. doi: 10.1001/archinte.159.12.1364.
183. Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Eckman MH. Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: dissecting an important decision. A cost-effectiveness analysis. *Thyroid*. 2004; 14:933–945. doi: 10.1089/thy.2004.14.933.
184. Wahl RA, Rimpl I, Saalabian S, Schabram J. Differentiated operative therapy of thyroid autonomy (Plummer's disease). Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1998; 4:78–84.
185. Hisham AN, Azlina AF, Aina EN, Sarojah A. Total thyroidectomy: the procedure of choice for multinodular goitre. *Eur J Surg*. 2001; 167:403–405.
186. Agarwal G, Aggarwal V. Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. *World J Surg*. 2008; 32(7):1313-24. doi: 10.1007/s00268-008-9579-8.
187. Mishra A, Agarwal A, Agarwal G, Mishra SK.Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region. *World J Surg*. 2001; 25:307–310. doi: 10.1007/s002680020100.
188. Cirocchi R, Trastulli S, Randolph J, Guarino S, Di Rocco G, Arezzo A, D'Andrea V, Santoro A, Barczynski M, Avenia N. Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goitre in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 7(8):CD010370. doi: 10.1002/14651858.CD010370.pub2.
189. Stoll SJ, Pitt SC, Liu J, Schaefer S, Sippel RS, Chen H. Thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy. *Surgery.* 2009; 146:554–558; discussion 558–60. doi: 10.1016/j.surg.2009.06.026
190. Matte R, Ste-Marie LG, Comtois R, D'Amour P, Lacroix A, Chartrand R, Poisson R, Bastomsky CH. The pituitary-thyroid axis after hemithyroidectomy in euthyroid man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 53:377–380. doi: 10.1210/jcem-53-2-377.
191. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg*. 2000; 24:1335–1341. doi: 10.1007/s002680010221.
192. Takats KI, Szabolcs I, Foldes J, Foldes I, Ferencz A, Rimanoczy E, Goth M, Dohan O, Kovacs L, Szilagyi G. The efficacy of long term thyrostatic treatment in elderly patients with toxic nodular goitre compared to radioiodine therapy with different doses. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999; 107:70–74. doi: 10.1055/s-0029-1212076.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Трошина Е.А. – член-корр. РАН, профессор, д.м.н., член Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»,
2. Свириденко Н.Ю. - профессор, д.м.н., член Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»,
3. Беловалова И.М. – к.м.н., член Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»,
4. Шеремета М.С. - к.м.н., член Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»,
5. Бессмертная Е.Г. - к.м.н., член Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»,

6. Яновская Е.А. - к.м.н., член Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»,
7. Александров Ю.К. – д.м.н., член Ассоциации эндокринных хирургов, член Совета АЭХ
8. Ясюченя В.С. – врач, член Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»,

Конфликт интересов: отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-эндокринолог
2. врач общей практики (семейный врач)
3. врач-офтальмолог
4. врач-терапевт
5. врач-кардиолог
6. врач-радиолог
7. врач-радиотерапевт
8. врач ультразвуковой диагностики
9. врач-хирург

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

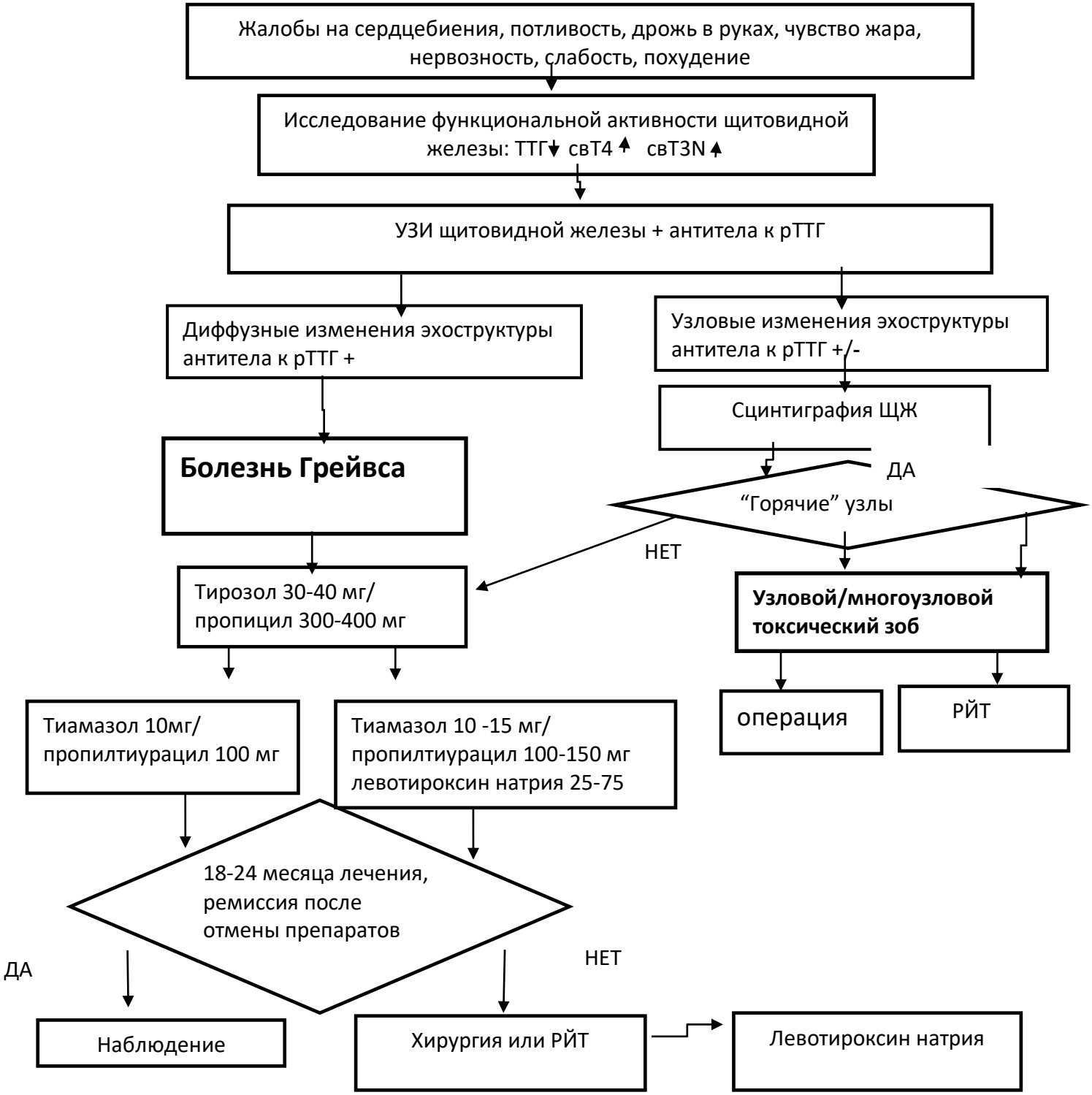
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года,а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 902н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты»
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.12.2012 г. № 1597н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при экзофтальме, связанном с нарушением функции щитовидной железы"
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 872н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при тиреотоксикозе".
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 899н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Эндокринология».
5. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 754н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при тиреотоксикозе".
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом. 2014 г.
7. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых.
8. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum.
9. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy.
10. Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement.
11. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism.
12. 2016 guidelines for the management of thyroid storm from the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (first edition).
13. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists.
14. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Щитовидная железа вырабатывает два гормона: тироксин и очень небольшие количества трийодтиронина. Эти гормоны с током крови доставляются к каждой клетке и контролируют работу этих клеток. Если же гормонов по той или иной причине становится слишком много, развивается тиреотоксикоз.

Наиболее типичными симптомами тиреотоксикоза являются: похудение, частый пульс с неприятным ощущением сердцебиений, мышечная слабость, быстрая утомляемость. Опасен тиреотоксикоз тяжелыми изменениями, в первую очередь, со стороны сердца. Если он долго не лечится, в сердечной мышце развиваются дистрофические изменения, которые проявляются нарушениями ритма (фибрилляция или мерцание предсердий), а в дальнейшем сердечной недостаточностью. Кроме того, стойкие изменения развиваются со стороны центральной нервной системы, костей, печени и других органов; на этом фоне нарушается работа половой системы.

Существует три метода лечения тиреотоксикоза: консервативная медикаментозная терапия тиреостатическими препаратами, хирургическое лечение и терапия радиоактивным йодом. Если пациенту назначен курс тиреостатической терапии, ему необходимо регулярно принимать препараты и проходить гормональные исследования. Пациент должен незамедлительно прекратить приём препаратов и обратиться к врачу при появлении симптомов, которые могут быть связаны с наличием агранулоцитоза или повреждением печени: при появлении зудящей сыпи, желтухи (пожелтения кожных покровов), ахолического кала или потемнения мочи, артралгии, болей в животе, тошноты, лихорадки или фарингита. Вероятность стойкой ремиссии, т.е., выздоровления, существенно ниже у курящих. В связи с этим им необходимо прекратить курение.

До тех пор, пока не придет в норму уровень гормонов щитовидной железы необходимо значительно ограничить физическую активность. Нередко пациентов с тяжёлым тиреотоксикозом нужно госпитализировать в эндокринологический стационар. После того, как нормализуется уровень тиреоидных гормонов физическую активность можно постепенно расширять, тем не менее, слишком интенсивные нагрузки всё-таки лучше избегать. Доказательные данные о том, что смена часовых и климатических поясов может как-то отразиться на течении заболевания на сегодняшний день отсутствуют. При передозировке тиреостатических препаратов может развиться медикаментозный гипотиреоз. Его симптомами являются: сонливость, снижение памяти, задержка жидкости и отёчность, вялость работы кишечника, депрессия, нередко увеличение щитовидной железы. При регулярном контроле уровня тиреоидных гормонов (в начале лечения ежемесячном) можно своевременно скорректировать дозу препаратов.

Планировать беременность во время тиреостатической терапии нельзя – такая беременность несёт повышенный риск, а её ведение требует высокой квалификации эндокринолога. Если речь идет о мужчинах, принимающих тиреостатические препараты, эта терапия не является противопоказанием к зачатию ребенка.

Выбор метода лечения тиреотоксикоза не следует полностью возлагать на врача – в этом должны принимать участие и сам пациент. Врач, совместно с пациентом, должен взвесить все за и против того или иного метода лечения и его последствий. После хирургического

удаления щитовидной железы или радиойодтерапии развивается гипотиреоз, который требует регулярного приема препаратов левотироксина натрия, качество жизни у пациентов при этом не страдает. Гипотиреоз — не осложнение, а в большинстве случаев цель лечения.

При не леченном тиреотоксикозе, отсутствии компенсации на фоне проводимого лечения, несоблюдении рекомендаций врача повышается риск развития аритмий, недостаточности кровообращения, тромбоэмболических осложнений.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шаблон включения клинических шкал оценки, вопросников и других оценочных инструментов состояния пациента

Название на русском языке:

Оригинальное название (если есть):

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):_____

Назначение:

Содержание (шаблон):

Ключ (интерпретация):

Пояснения