

Клинические рекомендации

## **Диффузный токсический зоб**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **E05.0, E05.1, E05.2, E05.3, E05.4, E05.5, E05.8, E05.9**

Возрастная группа: **дети**

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинической рекомендации:

**Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»**

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений .....	33
Термины и определения .....	44
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию .....	55
1.1 Определение .....	55
1.2 Этиология и патогенез.....	55
1.3 Эпидемиология .....	55
1.4 Кодирование по МКБ 10 .....	55
1.5 Классификация .....	66
1.6 Клиническая картина.....	77
2. Диагностика диффузного токсического зоба.....	110
2.1 Жалобы и анамнез .....	110
2.2 Физикальное обследование .....	111
2.3 Лабораторная диагностика.....	111
2.4 Инструментальная диагностика.....	122
2.5 Иная диагностика .....	123
3. Лечение диффузного токсического зоба.....	144
3.1 Медикаментозная терапия.....	1414
3.2 Оперативное лечение.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3 Радиойодтерапия .....	213
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации .....	265
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	266
6. Организация медицинской помощи .....	266
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	266
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	266
Список литературы .....	288
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	3231

## Список сокращений

- АлАТ — аланинаминотрансфераза  
АсАТ — аспаргатаминотрансфераза  
АТ-рТТ — антитела к рецепторам тиреотропного гормона  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства  
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция  
ПТГ — паратиреоидный гормон  
ТТГ — тиреотропный гормон  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
Т<sub>3</sub> — трийодтиронин  
Т<sub>4</sub> — тироксин  
ЭОП — эндокринная офтальмопатия

### **Термины и определения**

Тиреотоксикоз (гипертиреоз) — состояние, обусловленное повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – это аутоиммунное воспалительное заболевание ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц, ассоциированное с диффузным токсическим зобом.

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

## **1.1 Определение**

Тиреотоксикоз (гипертиреоз) — состояние, обусловленное повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови. [1]

## **1.2 Этиология и патогенез**

Наиболее частой причиной гипертиреоза (в 95% случаев), как у детей, так и у взрослых является болезнь Грейвса.

Центральную роль в патогенезе ДТЗ играют нарушения в Т-клеточном звене иммунитета. Аутоантигенами выступают рецепторы к ТТГ (рТТГ). Их стимуляция, в результате контакта с антителами АТ-рТТГ, приводит к усиленной секреции гормонов щитовидной железы и появлению симптомов гипертиреоза, стимулирует рост щитовидной железы и развитие в ней сосудистого русла. Активизация механизмов клеточного ответа против этого антигена, проявляющаяся в фибробластах глазных орбит и кожи, приводит к возникновению экстраклеточных симптомов заболевания.

## **1.3 Эпидемиология**

Среди взрослых БГ встречается примерно у 2% женщин и 0,2% мужчин. Диффузный токсический зоб встречается у детей относительно редко (8:1 000000). Девочки заболевают в 6-8 раз чаще. БГ возникает в детстве в любом возрасте, но ее частота повышается с возрастом, достигая своего пика у подростков. Заболевание нередко носит наследственный характер. Распространенность БГ отличается в разных странах: от 1/10 000 в США до 1/100 000 в Великобритании и Ирландии. [1,2]. В Российской Федерации по данным формы №12 Федерального статистического наблюдения в 2020 г всего зарегистрировано 2929 детей с тиреотоксикозом (E05.0) от 0 до 17 лет, число новых случаев составило 592, таким образом, распространенность БГ в РФ было 9,64 на 100 тысяч детского населения, заболеваемость — 1,94 на 100 тысяч детского населения [3].

## **1.4 Кодирование по МКБ 10**

### **Тиреотоксикоз [гипертиреоз] (E05)**

Исключены:

- хронический тиреодит с преходящим тиреотоксикозом (E06.2)

- неонатальный тиреотоксикоз (P72.1)

### **E05.0**

#### **Тиреотоксикоз с диффузным зобом**

Экзофтальмический или токсический зов БДУ

Болезнь Грейвса

Диффузный токсический зоб

### **E05.1**

#### **Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом**

Тиреотоксикоз с токсическим мононодозным зобом

### **E05.2**

#### **Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом**

Токсический узловой зоб БДУ

### **E05.3**

#### **Тиреотоксикоз с эктопией тиреоидной ткани**

### **E05.4**

#### **Тиреотоксикоз искусственный**

### **E05.5**

#### **Тиреоидный криз или кома**

### **E05.8**

#### **Другие формы тиреотоксикоза**

Гиперсекреция тиреостимулирующего гормона

При необходимости идентифицировать причину используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

### **E05.9**

#### **Тиреотоксикоз неуточненный**

Гипертиреозидизм БДУ

Тиреотоксическая болезнь сердца† (I43.8)

## **1.5 Классификация**

<b>Таблица 2. Причины повышения уровня тироксина (Т<sub>4</sub>) в сыворотке</b>	
Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса): гипертиреоз, обусловленный выработкой антител к рТТГ (↑↑Т <sub>4</sub> , ↓↓ТТГ, ↑↑↑ антитела к рТТГ )	
Эндогенный гипертиреоз:	
▪	болезнь Мак-Кьюна—Олбрайта;

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ соматические активирующие мутации рТТГ;</li> <li>▪ функциональная автономия щитовидной железы;</li> <li>▪ многоузловой токсический зоб не встречается</li> </ul>
<p>ТТГ-зависимый гипертиреоз:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза (<math>\uparrow T_4</math>, <math>\uparrow\uparrow\uparrow</math>ТТГ);</li> <li>▪ резистентность к тиреоидным гормонам (<math>\uparrow T_4</math>, <math>\uparrow</math> или нормальный уровень ТТГ)</li> </ul>
<p>Тиреотоксикоз без гипертиреоза (<math>\uparrow T_4</math>, <math>\downarrow</math>ТТГ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ хронический аутоиммунный тиреоидит;</li> <li>▪ подострый тиреоидит, безболевого тиреоидит;</li> <li>▪ передозировка препаратов тиреоидных гормонов</li> </ul>
<p>Повышение уровня <math>\beta</math>-ХГЧ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ беременность;</li> <li>▪ внематочная беременность;</li> <li>▪ пузырный занос</li> </ul>
<p>Повышение уровня тироксин-связывающего глобулина (<math>\uparrow T_4</math>, ТТГ в пределах нормы):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ прием оральных контрацептивов;</li> <li>▪ беременность</li> </ul>
<p>рТТГ — антитела к рецепторам ТТГ; ТТГ — тиреотропный гормон; <math>T_4</math> — тироксин; <math>\beta</math>-ХГЧ — <math>\beta</math>-субъединица хорионического гонадотропина человека.</p>

## 1.6 Клиническая картина

Клиническая картина болезни Грейвса определяется синдромом тиреотоксикоза, являющегося результатом избыточной секреции тиреоидных гормонов ( $T_4$  и  $T_3$ , их свободных фракций): похудание (часто на фоне повышенного аппетита), потливость, тахикардия и ощущение сердцебиения, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожание рук, а иногда и всего тела, общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость. Классическая триада: зоб, тахикардия и экзофтальм, описанная еще К. Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов.

Для тиреотоксикоза характерны:

1. Нарушения со стороны **нервной системы** в психоэмоциональной и двигательной сфере, которые часто являются ведущими в клинике тиреотоксикоза у детей. Часто первыми проявлениями заболевания у ребенка являются изменения поведения, отмечаемые родителями и сверстниками. У детей появляется нервозность, эмоциональная лабильность, плаксивость. Отмечается выраженная утомляемость,

нарушения сна. Резкие перепады настроения, необоснованные вспышки гнева приводят к конфликтам с родителями, друзьями, преподавателями. Часто страдает концентрация внимания, ухудшается память – все это приводит к ухудшению успеваемости и социальной дезадаптации ребенка. Среди двигательных нарушений наиболее характерными являются гиперкинезы по типу хореоморфных движений - насильственные быстрые, толчкообразные движения пальцев рук, головы, сокращения мимических мышц и мускулатуры конечностей. При осмотре ребенок гиперактивен, движения быстрые, резкие, размашистые и часто бесцельные. При осмотре выявляется мелкий тремор пальцев рук, языка и век.

2. Нарушение деятельности *сердечно-сосудистой системы* является кардинальным признаком тиреотоксикоза. Наиболее частым кардинальным симптомом тиреотоксикоза является тахикардия. Нередко тахикардия может предшествовать остальным признакам заболевания. Часто дети с тиреотоксикозом жалуются на сердцебиение, которое может возникать спонтанно или на фоне минимальной психологической или физической нагрузки. Тахикардия у детей с ДТЗ носит постоянный характер и не проходит во сне. При объективном осмотре может диагностироваться усиленный сердечный толчок. Тоны сердца чаще акцентированы, усилены, тяжелые формы заболевания могут сопровождаться приглушенными сердечными тонами. Довольно часто у детей с ДТЗ выслушиваются неорганические функциональные шумы. Как правило, это систолические шумы на верхушке сердца, над легочной артерией, в пятой точке. При ДТЗ отмечается сниженное периферическое сопротивление и повышенный сердечный выброс. Это приводит к повышению систолического и снижению диастолического давления и, следовательно, к повышению пульсового давления. В легких и среднетяжелых случаях артериальное давление может быть в пределах нормы.

3. Появление глазных симптомов - *тиреотоксической офтальмопатии* - у больных ДТЗ могут быть как проявлением тиреотоксикоза, так и проявлением аутоиммунного процесса, локализованного в ретробульбарной клетчатке. Заболеваемость ЭОП у детей составляет 0,79–6,5:100 000 детей и 1,7–3,5:100 000 населения в год. Эндокринная офтальмопатия чаще встречается у девочек, чем у мальчиков, и чаще встречается у подростков от 11 до 18 лет (68,2%), чем у детей до 11 лет (31,8%). ЭОП может сочетаться с другой аутоиммунной патологией, как эндокринной, так и неэндокринной. В 95% случаев ЭОП развивается на фоне ДТЗ, в 5% случаев - на фоне аутоиммунного тиреоидита.



Как правило, клинические проявления тиреотоксической офтальмопатии уменьшаются по мере компенсации тиреотоксикоза, изменения носят обратимый характер. В случае аутоиммунного поражения ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц развивается *инфильтративная орбитопатия* или *инфильтративная офтальмопатия*. Признаки аутоиммунной инфильтративной офтальмопатии сохраняются и после ликвидации симптомов тиреотоксикоза и требуют особого подхода в лечении. Инфильтративная офтальмопатия может развиваться и в отсутствие признаков ДТЗ. Одним из наиболее характерных симптомов офтальмопатии при ДТЗ у детей является экзофтальм. Экзофтальм, как правило, симметричен, односторонний экзофтальм у детей отмечается крайне редко. Периорбитальный отек может маскировать проявления экзофтальма. Иногда больные жалуются на чувство давления позади глазных яблок. Экзофтальм может быть настолько выраженным, что глаза не закрываются во время сна, этот симптом носит название логофтальм. Клиническими симптомами тиреотоксической офтальмопатии также являются повышение светочувствительности, слезотечение, которое усиливается на ветру, инъектированность конъюнктивы, достаточно часто отмечается нечеткость зрения, диплопия, быстрое утомление глаз. [4,5] Выраженная офтальмопатия часто сочетается с инфекционными поражениями конъюнктивы и изъязвлениями роговицы. “Глазные” симптомы при ДТЗ изучены очень хорошо и названы именами авторов, впервые их описавших: симптом Далримпля - широкое раскрытие глазных щелей, симптом Репрева-Мелихова - гневный взгляд, симптом Брауна - отсутствие сужения глазной щели при смехе, симптом Кохера – невозможность полного зажмуривания, симптом Розенбаха - дрожание век при их смыкании, симптом Грефе - запаздывание верхнего века при медленном опускании взора вниз, симптом Штелльвага - редкое и неполное мигание, симптом Еллинека - усиленная пигментация век, симптом Крауса - усиленный блеск глаз, симптом Гольдцигера - гиперемия конъюнктивы, симптом Мебиуса - недостаточность конвергенции, симптом Жоффруа - отсутствие морщин на лбу при взоре вверх.

4. Среди симптомов, характеризующих состояние *желудочно-кишечного тракта*, у пациентов с выраженным тиреотоксикозом часто отмечается повышенный аппетит. Однако, несмотря на повышенный аппетит, тяжелые формы тиреотоксикоза часто ведут к потере массы тела разной степени. Частота стула возрастает до нескольких раз в сутки, но диарея наблюдается редко.

5. Со стороны *мочевыделительной системы* наиболее частым симптомом у детей является полиурия, развивающаяся вследствие усиления почечного кровотока и почечной

филтрации. Полиурия и нарушения со стороны нервной системы нередко приводят к развитию у ребенка чаще ночного, а иногда и дневного энуреза.

6. У детей с тиреотоксикозом **кожные покровы**, как правило, горячие и влажные. Эти особенности являются результатом расширения кожных сосудов и повышенного потоотделения. Кожа у этих больных легко краснеет. Отмечается выраженный белый стойкий дермографизм.

7. Отмечаются также изменения и в **системе кроветворения**. В периферической крови увеличивается количество эритроцитов. Одновременно повышается объем плазмы и гематокрит остается в пределах нормы. Примерно у 3% больных может выявляться пернициозная анемия. В периферической крови часто выявляется лейкопения, обусловленная снижением абсолютного количества нейтрофилов. Это приводит к относительному лимфоцитозу. Также может отмечаться абсолютный и относительный моноцитоз и эозинофилия. У 10 % больных диагностируется спленомегалия.

8. Ряд симптомов ДТЗ является проявлением **надпочечниковой недостаточности**, которая в разной степени выраженности имеет место у всех детей с ДТЗ. Общая слабость, утомляемость, пигментация кожных покровов, низкое диастолическое артериальное давление отражают недостаточность глюкокортикоидов у больных с ДТЗ. При ДТЗ в результате усиления активности 11 $\beta$  гидроксистероиддегидрогеназы повышается инактивация кортизола в кортизон. При этом секреция кортизола также возрастает. Уровень свободного кортизола в суточной моче может быть несколько повышенным. Активность ренина плазмы может быть повышена. Чувствительность к ангиотензину II снижена. Концентрация в крови адреналина и норадреналина находится в пределах нормы.

9. **Физическое развитие и костный возраст** у детей с тиреотоксикозом, как правило, несколько ускорены, но ростовые показатели редко выходят за пределы нормы. В ряде случаев может отмечаться задержка полового развития.

#### 10. **Увеличение щитовидной железы.**

Характерный признак диффузного токсического зоба. При осмотре больного необходимо помнить о возможности загрудинного расположения щитовидной железы. Легкие и среднетяжелые формы ДТЗ чаще сопровождаются небольшим увеличением щитовидной железы, для тяжелых форм, как правило, характерны большие размеры зоба, однако полного параллелизма между размерами зоба и тяжестью тиреотоксикоза не отмечается [1].

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

### **2.1 Жалобы и анамнез**

- **Рекомендуется** тщательный сбор анамнеза у пациента с целью выявления:
  - аутоиммунных заболеваний в семье, предшествующих манифестации БГ некоторых вирусных инфекций (например, энтеровирусная инфекция), эмоционального стресса, проживание в районе йодного дефицита [6], радиационного поражения щитовидной железы в условиях зобной эндемии; на манифестацию гипертиреоза может повлиять увеличенное также потребление йода.
  - жалоб на похудание (часто на фоне повышенного аппетита), потливость, тахикардию и ощущение сердцебиения, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожание рук, а иногда и всего тела, общую и мышечную слабость, быструю утомляемость.

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

### **2.2 Физикальное обследование**

Визуально-пальпаторная оценка размеров щитовидной железы производится по классификации ВОЗ (2001). Степень 0: зоб не пальпируется, объем долей не превышает объема дистальной фаланги обследуемого. Степень 1: зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи, отсутствует видимое увеличение щитовидной железы. Сюда же относятся узловые образования, которые не приводят к увеличению самой щитовидной железы. Степень 2: зоб четко виден при нормальном положении шеи.

- Глазные симптомы.
- Кожные покровы горячие и влажные, выраженный белый стойкий дермографизм.
- Мелкий тремор пальцев рук, языка и век.
- Тахикардия. Пульс высокий и частый. Повышение АД.
- Снижение массы тела.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **2.3 Лабораторная диагностика**

**Исследование функциональной активности ЩЖ** проводится на основании определения содержания тиреоидных гормонов в крови: свТ4 и свТ3, базального уровня ТТГ. Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе должна быть низкой (< 0.1 мЕ/л), содержание в сыворотке свТ4 и свТ3 повышено. У некоторых больных отмечается снижение уровня ТТГ без одновременного повышения концентрации тиреоидных гормонов в крови. Такое состояние расценивается как —субклинический тиреотоксикоз.

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Исследование иммунологических маркеров.** Антитела к рТТГ выявляются у 99-100% больных аутоиммунным тиреотоксикозом. В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться, исчезать или менять свою функциональную активность, приобретая блокирующие свойства. Классические» антитела – антитела к ТГ и ТПО выявляются у 40-60% больных аутоиммунным токсическим зобом. Рутинное определение уровня антител к ТПО и ТГ для диагностики ДТЗ не рекомендуется. Определение антител к ТПО и ТГ проводится только для дифференциального диагноза аутоиммунного и неаутоиммунного тиреотоксикоза

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

### **2.4 Инструментальная диагностика**

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

Сцинтиграфия ЩЖ чаще всего используется для диагностики различных форм токсического зоба. Наиболее часто для сканирования ЩЖ используется изотоп технеция -  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ , реже  $^{131}\text{I}$ .  $^{99m}\text{Tc}$  имеет короткий период полураспада (6 часов), что значительно уменьшает дозу облучения. При ДТЗ отмечается равномерное распределение изотопа. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии. Однако, с учетом достаточно высокой стоимости, облучения ребенка и наличия других диагностических

методов, скintiграфия щитовидной железы для диагностики болезни Грейвса у детей используется достаточно редко, только в целях дифференциальной диагностики.

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

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

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

## **2.5 Иная диагностика**

### ***Диагностика эндокринной офтальмопатии:***

В настоящее время диагноз основывается на наличии глазных признаков и симптомов и исключении альтернативного диагноза. Для обследования детей и подростков используются методы и классификации, составленные для взрослых. Оценка активности и тяжести заболевания имеет решающее значение при оценке пациентов с офтальмопатией:

Активность относится к наличию воспаления тканей глаза и орбиты. Пациенты могут сообщать об ощущении песка в глазах, слезотечении, светобоязни или боли в области глазницы. Шкала оценки клинической активности (CAS), которая широко используется и рекомендуется Европейской группой по эндокринной офтальмопатии (EUGOGO) используется в качестве стандарта для оценки активности.

Для начального CAS оцениваются пункты 1–7:

1. спонтанная ретробульбарная боль;
2. боль при движении глаз;
3. покраснение век;
4. инъекция конъюнктивы;
5. отек век;
6. хемоз;
7. покраснение и отек полулунной складки и слезного мясца

Пациентам при динамическом наблюдении оцениваются дополнительные признаки

8. Увеличение экзофтальма более чем на 2 мм за последние 2 месяца.

9. Уменьшение подвижности глаза более чем на 8° в любом направлении за последние 2 месяца.

10. Снижение зрения более чем на 1 десятую остроты зрения за последние 2 месяца ЭОП считается неактивной при наличии 1 – 2 баллов, активной при 3 и более баллах (CAS $\geq$ 3/7-10). [4,7]

- **Рекомендуется**

Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный пациентам с ДТЗ наличии глазных признаков и симптомов для диагностики эндокринной офтальмопатии. Симптомы эндокринной офтальмопатии у детей и подростков аналогичны таковым у взрослых. Наиболее частыми жалобами являются глазная боль, ощущение инородного тела, гиперчувствительность к свету и диплопия; в то время как наиболее распространенными клиническими проявлениями являются чрезмерное слезотечение, симптом Грефе или отставание века, втягивание верхнего века, проптоз и поражение мягких тканей. У детей и подростков в редких случаях могут возникать миопатия и дистироидная оптическая нейропатия. Ограниченное косоглазие и экспозиционная кератопатия - серьезные осложнения, которые также могут возникать, причем чаще в период полового созревания. [8].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется**

При оценке активности магнитно-резонансная томография (МРТ) может быть полезна для выявления воспалительных изменений экстраокулярных мышц. С осторожностью следует оценивать активность офтальмопатии с помощью ультразвуковой оценки толщины и отражательной способности экстраокулярных мышц.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

#### **3.1 Медикаментозная терапия**

### **3.1.1 Выбор тиреостатических препаратов**

- Препаратом выбора медикаментозной терапии у детей с ДТЗ является тиамазол [9,10].

**Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств - 1**

**Комментарии:** Согласно американским и европейским рекомендациям по лечению ДТЗ, тиамазол является первой линией тиреостатической терапии у детей [9,10]. В РФ тиамазол представлен препаратами: Тирозол и Мерказолил (в таблетках по 5 или 10 мг).

- В большинстве случаев назначение пропилтиоурацила (ПТУ) детям не рекомендуется [9,10].

**Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств - 2**

**Комментарии:** Согласно американским и европейским рекомендациям по лечению ДТЗ, длительная терапия пропилтиоурацилом у детей не рекомендуется в связи с гепатотоксичностью. Краткий курс ПТУ может быть назначен только в случае выявления серьезных побочных эффектов тиамазола, а также в рамках предоперационной подготовки в случаях длительно сохраняющихся высоких уровней ТЗ св.

В РФ тропилтиоурацил представлен препаратом: Пропицил (в таблетках по 50 мг) [9,10]. Начальная доза пропилтиоурацила у детей составляет 2-7,5 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза 300 мг/сутки. В случаях развития тяжелого тиреотоксикоза возможно 2-х кратное увеличение максимальной суточной дозы.

Режим приема препарата: 3 раза в сутки.

**3.1.2. Начальные дозы, титрация доз в процессе лечения, контроль безопасности тиреостатической терапии.**

- Начальная доза тиамазола у детей варьирует от 0,1 до 1 мг/кг/сутки (в среднем 0,2-0,5 мг/кг/сутки) [9,10].

**Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств - 2**

**Комментарии:** Стартовая доза тиамазола у детей варьирует в широких пределах в зависимости от возраста, а также тяжести лабораторных и клинических признаков тиреотоксикоза. Режим приема препарата: 1-2 раза в сутки.

Согласно рекомендациям Американской тиреологической ассоциации от 2016 года, средние суточные дозы тиамазола для детей в зависимости от возраста составляют:

до 1 года - 1,25 мг/сутки

от года до 5 лет - 2,5 - 5 мг/сутки

от 5 до 10 лет - 5-10 мг/сутки

от 10 и старше - 10-30 мг/сутки

При наличии тяжелых клинических и гормональных признаков тиреотоксикоза возможно увеличение максимальной суточной дозы тиамазола в 2 раза.

- Лечение начальной дозой тиамазола рекомендуется проводить до нормализации уровней тиреоидных гормонов с последующим постепенным снижением дозы до минимальной поддерживающей [9,10].

## **Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств - 2**

**Комментарии:** Лечение «начальной дозой» тиамазола проводится в течение 4-6 недель до нормализации уровней Т3 св и Т4 св. Важно отметить, что нормализация ТТГ на фоне тиреостатической терапии происходит отсроченно (особенно у детей младшей возрастной группы).

После достижения стойкого эутиреоза на фоне «стартовых доз» тиамазола возможны два подхода к титрованию доз тиреостатиков:

Монотерапия тиамазолом (схема «блокируй», «титрационная»), предполагает постепенное снижение дозы тиамазола на 30-50% с последующим длительным приемом поддерживающих доз препарата (от 2,5 до 10 мг тиамазола в сутки).

Режим «блокируй-замещай» подразумевает добавление к терапии тиамазолом левотироксина натрия, после достижения эутиреоидного состояния и нормализации ТТГ. В



настоящее время отсутствуют убедительные данные о меньшей частоте рецидивов у детей при использовании “титрационной” схемы по сравнению с режимом “блокируй-замещай”[11]. Однако американские и европейские рекомендации по лечению тиреотоксикоза рекомендуют монотерапию тиамазолом в качестве наиболее предпочтительной в детском возрасте.

В 10% случаев ДТЗ у детей протекает с длительным, стойким повышением Т3 св. При этом на фоне тиреостатической терапии отмечается нормализация или снижение Т4 св. Для данной группы пациентов характерны длительно сохраняющиеся высокие титры АТ к рецептору ТТГ, значимое увеличение объема щитовидной железы, а для достижения компенсации заболевания требуется значительно больше времени с использованием высоких доз тиреостатиков [12]

- Перед назначением тиреостатической терапии у детей рекомендуется оценить общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, уровни общего билирубина и печеночных трансаминаз [9,10].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств - 2**

- Бета-адреноблокаторы рекомендуются для назначения детям с выраженными симптомами тиреотоксикоза, особенно при ЧСС более 100 уд/мин [9,10].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств - 3**

Комментарии: У детей с выраженными симптомами тиреотоксикоза (тахикардия, нервно-психическая возбудимость, тремор, мышечная слабость) на начальном этапе лечения вместе с тиамазолом рекомендуется назначение Бета-адреноблокаторов (пропранолол и др). Дозировка пропранолола: по 20-40 мг каждые 6 часов. Длительность лечения обычно составляет от 3 до 6 недель, тк к этому времени начинает проявляться эффект тиреостатической терапии.

У пациентов с бронхиальной астмой следует избегать приема Бета-адреноблокаторов, однако при необходимости альтернативой могут быть кардиоселективные Бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол).

- После начал тиреостатической терапии рекомендуется проводить периодический контроль общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, тиреоидных гормонов (ТТГ, Т4 св., Т3 св.) и биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин) для оценки эффективности и безопасности лечения, коррекции доз тиреостатиков [13].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств - 4**

Комментарии: В связи с отсроченным повышением ТТГ на фоне тиреостатической терапии (особенно у детей младшего возраста и при длительно существующем некомпенсированном тиреотоксикозе) в течение первых 4-8 недель терапии рутинное исследование ТТГ не целесообразно, для коррекции тиамазола ориентируются на уровни Т4 св. в Т3 св.

Международные консенсусы по лечению ДТЗ не рекомендуются рутинный контроль общего анализа крови с лейкоцитарной формулой и печеночных трансаминаз на фоне терапии тиреостатиками [9,10]. Однако, по нашему мнению рациональным является исследование данных показателей в течение первых 2-3 месяцев терапии (когда ребенок получает максимальные дозы тиамазола и вероятность побочных эффектов максимальна).

#### **3.1.3. Длительность тиреостатической терапии.**

- Если спустя 1-3 года тиреостатической терапии у ребенка с ДТЗ не достигнута стойкая ремиссия заболевания, показано радикальное лечение. Альтернативным подходом может быть более длительная терапия тиреостатиками (до 9-10 лет) в ситуации, когда по той или иной причине ограничена возможность использования радиойодтерапии или оперативного лечения. В такой ситуации вопрос о радикальном лечении следует повторно обсуждать каждые 6–12 мес [10,14,15].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств - 3**

Комментарии: В настоящее время существует тенденция к увеличению длительности тиреостатической терапии у детей, в связи с более высокой частотой достижения ремиссии и незначительными побочными эффектами тиамазола при длительном применении. Недавнее исследование у детей с ДТЗ демонстрирует, что при

длительном лечении тиамазолом ремиссия заболевания достигается в 3 раза чаще по сравнению с тиреостатической терапией в течение 2-х лет. Длительная терапия тиамазолом (в течение 9-10 лет) не сопровождалась повышением частоты побочных эффектов тиреостатической терапии и связана с высокой частотой ремиссии заболевания [14,15]

Согласно рекомендациям Европейской тиреологической ассоциации от 2018 года, оптимальная продолжительность терапии тиамазолом у детей должна составлять не менее 36 месяцев, а длительная терапия (5-10 лет) может способствовать достижению ремиссии у большего количества детей с ДТЗ [10].

#### **3.1.4. Побочные эффекты тиреостатической терапии**

- Детей и их родителей (законных представителей) необходимо предупредить о побочных эффектах тиреостатической терапии, а также о необходимости срочной отмены препарата и обращения к врачу при появлении кожной сыпи, желтухи, обесцвечивания стула и потемнения мочи, артралгий, болей в правом подреберье, рвоты, выраженной слабости, лихорадки и фарингита [9,10].

**Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств - 2**

**Комментарии:** Частота побочных эффектов тиреостатической терапии у детей составляет 5-25%. Среди побочных эффектов антитиреоидных препаратов можно выделить незначительные (кожная сыпь, артралгия, миалгия, нарушение функции ЖКТ) и тяжелые (агранулоцитоз, токсический гепатит, полиартриты и АНЦА-ассоциированные васкулиты). Побочные эффекты тиреостатиков являются дозозависимыми (крайне редко встречаются при суточной дозе тиамазола менее 10 мг) и наиболее часто проявляются в течение первых 2-3 месяцев от начала лечения, однако описаны и в отдаленном периоде [13]

- При появлении лихорадки, артралгий, язвочек на слизистых полости рта, фарингита и выраженного общего недомогания у детей, получающих тиреостатическую терапию, рекомендована срочная отмена препарата и проведение общего анализа крови с обязательным исследованием лейкоцитарной формулы [9,10].

**Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств - 2**

**Комментарии:** Точных данных о частоте агранулоцитоза (снижении абсолютного количества нейтрофилов менее 500 клеток/мкл) у детей нет, однако она оценивается как крайне низкая. У взрослых агранулоцитоз развивается в 0,1-1% случаев. Риск развития агранулоцитоза максимален в течение первых 100 дней от начала тиреостатической терапии и ассоциирован с некоторыми HLA-гаплотипами (HLA-B\*38:02 и HLA-DRB1\*08:03).

Для диагностики агранулоцитоза необходимо исследование общего анализа крови с лейкоцитарной формулой для оценки абсолютного количества нейтрофилов. На фоне отмены тиреостатической терапии спонтанная нормализация гематологических показателей в среднем происходит через 2-3 недели (индивидуальная вариабельность от 3 до 56 дней). В тяжелых случаях возможно применение препарата рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Филграстим).

- В случае возникновения анорексии, зуда, сыпи, желтухи, посветления стула и потемнения мочи, суставных болей, болей в животе, поноса, рвоты лечение ПТУ необходимо сразу же отменить с обязательным исследованием уровня печеночных трансаминаз и функции печени [9,10,13].

**Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств - 3**

**Комментарии:** Наиболее тяжелым побочным эффектом тиреостатической терапии препаратами ПТУ является острое поражение печени (описаны случаи быстро развивающегося некроза печени с развитием печеночной недостаточности).

Прием ПТУ следует прекратить, если на фоне лечения активность печеночных трансаминаз превышает верхнюю границу нормы в 2-3 раза и не нормализуется в течение недели.

- При кожных аллергических реакциях на тиамазол детям назначаются антигистаминные препараты. При тяжелых и стойких кожных проявлениях возможна замена тиамазола на ПТУ с последующим радикальным лечением [9,13].

**Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств - 3**

**Комментарии:** Побочные эффекты терапии тиамазолом чаще всего проявляются аллергическими реакциями в виде кожной сыпи по типу крапивница, реже - миалгий и

артралгий (частота 1-5%). При развитии тяжелых аллергических проявлений проводится смена группы тиреостатических препаратов, а с ребенком и его родителями (законными представителями) обсуждается вопрос о необходимости радикального лечения.

## **5. Критерии окончания тиреостатической терапии**

- Возможность поддержания стойкого эутиреоза на минимальных поддерживающих дозах тиреостатиков (не более 5 мг тиамазола в сутки) не менее 6 месяцев [10]
- Отсутствие значимого увеличения размеров зоба на фоне тиреостатической терапии и достижение иммунологической ремиссии заболевания [10]

**Уровень убедительности рекомендаций - В. Уровень достоверности доказательств - 3.**

**Комментарии:** Наиболее высокий риск рецидива тиреотоксикоза после отмены тиреостатической терапии имеют дети с высоким титром АТ к рецептору ТТГ (более чем в 4 раза превышает верхнюю границу нормы) и высоким уровнем Т4 св. (более 50 нмоль/л) на момент дебюта заболевания, при манифестации заболевания в раннем возрасте (особенно до 5-летнего возраста) [16]. Неблагоприятными факторами являются также наличие стойкого повышения Т3 св на фоне тиреостатической терапии, большой объем щитовидной железы или отсутствии ее уменьшения на фоне тиреостатической терапии.

- Перед отменой тиреостатической терапии рекомендовано определение титра АТ к рецептору ТТГ [10].

**Уровень убедительности рекомендаций - А. Уровень достоверности доказательств - 3**

**Комментарии:** Больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты, находящиеся в иммунологической ремиссии (имеющие уровень АТ к рецептору ТТГ в пределах референсных значений). При сохранении повышенного титра АТ к рецептору ТТГ возможно продление терапии тиамазолом на срок до 1 года с повторным исследованием АТ к рецептору ТТГ или решение вопроса о радикальном лечении [10].

## **3.2 Оперативное лечение**

Безусловным преимуществом этого способа лечения является быстрая ликвидация тиреотоксикоза.

### **Показания к оперативному лечению:**

- неэффективность медикаментозной терапии (отсутствие стойкой ремиссии);
- наличие серьезных побочных эффектов тиамазола (пропилтиоурацила);
- зоб большого размера (масса щитовидной железы > 80 г), т. к. в этих случаях реакция на  $^{131}\text{I}$  может быть недостаточно выраженной;
- выраженная эндокринная офтальмопатия, при которой терапия  $^{131}\text{I}$  противопоказана;
- отказ от терапии радиоактивным йодом при неэффективности медикаментозной терапии.

### **Подготовка детей с болезнью Грейвса для тиреоидэктомии**

Перед оперативным лечением прежде всего следует достичь стойкого эутиреоза (применение тиамазола в течение минимум 1—2 мес).

### **Условия проведения тиреоидэктомии**

Операцией выбора является экстрафасциальная тиреоидэктомия.

Проведение субтотальной тиреоидэктомии в настоящее время не используется в связи с возможным возникновением рецидива аутоиммунного процесса.

Дети с болезнью Грейвса (особенно маленькие дети) должны быть направлены для оперативного лечения в специализированный центр с наличием многопрофильной команды, которая включает в себя педиатра-эндокринолога, хирурга с большим опытом операций на щитовидной железе и анестезиолога.

### **Послеоперационные осложнения**

Частота хирургических осложнений у детей при проведении тиреоидэктомии выше, чем у взрослых; у детей младшего возраста выше, чем у детей старшего возраста. У детей младшего возраста риск возникновения транзиторного гипопаратиреоза выше, чем у подростков или взрослых.

Наиболее частым осложнением хирургического лечения (10—20% случаев) является транзиторная гипокальциемия. В подавляющем большинстве случаев она остается бессимптомной и незамеченной, если не проводить повторные определения уровня свободного кальция. Вероятность развития стойкого гипопаратиреоза в учреждениях, специализирующихся на хирургическом лечении патологии щитовидной железы, после тиреоидэктомии (в случае первой операции на щитовидной железе) составляет менее 2%.

К более частым осложнениям относятся образование келоидного рубца (2,8% случаев), паралич возвратного гортанного нерва (2% случаев).

### **Послеоперационный период**

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

#### **После тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса рекомендуется:**

- отменить прием антитиреоидных препаратов и  $\beta$ -адреноблокаторов;
- начать прием левотироксина в суточной дозе, соответствующей массе тела пациента (1,7 мкг/кг), через 6—8 нед после начала приема левотироксина определить уровень ТТГ и при необходимости провести коррекцию дозы (прием левотироксина является пожизненной заместительной терапией, определение уровня ТТГ следует проводить не реже 2—3 раз в год);
- в первые дни после операции необходимо определить уровень кальция (предпочтительно — свободного кальция) и ПТГ и, при необходимости, назначить препараты кальция и витамина D.

При гипопаратиреозе основным методом лечения являются препараты гидроксилированного витамина D (альфакальцидол, кальцитриол).

Подбор дозы производится строго индивидуально на основании уровня кальция в сыворотке, который определяют 1 раз в 3 сут. Стартовая доза препарата зависит от уровня свободного кальция (менее 0,8 ммоль/л: 1—1,5 мкг/сут; 0,8—1,0 ммоль/л: 0,5—1 мкг/сут). Ограничений по минимальной или максимальной дозе витамина D не существует. Критерий адекватной дозы — уровень кальция не выше 1,2 ммоль/л в течение 10 сут; после подбора адекватной дозы контроль уровня кальция проводится постоянно 1—раз в 2—4 нед, при необходимости проводится коррекция дозы препарата.

Дополнительно назначают препараты кальция в дозе 500—3000 мг/сут для обеспечения достаточного поступления кальция в организм.

В дальнейшем наблюдать за детьми, перенесшими тиреоидэктомию и получающими заместительную терапию левотироксином, следует обычным образом, как за пациентами с гипотиреозом (гипопаратиреозом).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **3.2 Радиойодтерапия**

Преимуществами этого вида терапии является простота использования, хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов, связанных с хирургическим лечением. С осторожностью следует применять терапию радиоактивным йодом при выраженной офтальмопатии и при очень больших размерах щитовидной железы.

#### **Показаниями к терапии радиоактивным йодом являются:**

1. Послеоперационный рецидив тиреотоксикоза.
2. Рецидивирующее течение тиреотоксикоза на фоне лечения тиреостатиками.
3. Непереносимость тиреостатиков.

#### **Подготовка детей к терапии $^{131}\text{I}$**

У детей с выраженным тиреотоксикозом при уровне общего  $\text{T}_4 > 20$  мкг% (260 нмоль/л) или свободного  $\text{T}_4 > 5$  нг% (60 пмоль/л) перед проведением терапии радиоактивным йодом необходимо назначение тиамазола и  $\beta$ -адреноблокаторов для нормализации этих показателей.

Медикаментозное лечение тиреостатиками обычно прекращается за 10 сут до назначения  $^{131}\text{I}$  (в случаях тяжелого тиреотоксикоза возможно прекращение лечения за 3—5 сут). Тиреостатики не отменяются перед терапией радиоактивным йодом у пациентов с тяжелым тиреотоксикозом и/или при зобе большого размера для предотвращения тиреотоксического криза.

#### **Применение $^{131}\text{I}$ при болезни Грейвса у детей**

Если в качестве метода лечения болезни Грейвса у детей выбрана терапия  $^{131}\text{I}$ , он назначается однократно, в дозе, достаточной для достижения стойкого гипотиреоза.

Цель терапии радиоактивным йодом при болезни Грейвса заключается в том, чтобы вызвать гипотиреоз, а не эутиреоз, т. к. активность  $^{131}\text{I}$  ниже определенного уровня вызывает низкодозное облучение ткани щитовидной железы, что повышает риск развития новообразований.

Методика расчета дозы различается: в некоторых центрах всем детям назначается фиксированная активность  $^{131}\text{I}$  — 15 мКи, в других активность рассчитывают, исходя из оценки или прямого измерения размера железы и теста захвата  $^{123}\text{I}$  или  $^{131}\text{I}$ .

Для оценки размеров щитовидной железы, особенно при железе больших размеров, рекомендуется УЗИ. У пациентов с очень большим зобом существует риск недооценки размера железы и назначения в связи с этим недостаточного количества радиоактивного



йода. Поэтому у пациентов с размером щитовидной железы более 80 г считается предпочтительным хирургическое лечение.

Убедительных данных о более высокой эффективности назначения дозиметрически рассчитанной активности  $^{131}\text{I}$  у детей нет. При условии введения активности  $^{131}\text{I}$  из расчета  $> 150$  мкКи на 1 г ткани щитовидной железы частота развития гипотиреоза составляет около 95%.

### **Наблюдение после терапии $^{131}\text{I}$**

Уровень гормонов щитовидной железы у детей начинает снижаться в течение первой недели после терапии радиоактивным йодом. Несмотря на то, что некоторые врачи возобновляют лечение антигипотиреодными средствами после терапии  $^{131}\text{I}$  (через 7—10 сут), в детской практике это встречается редко. Назначение антигипотиреодных средств может затруднить оценку состояния пациента, которое в таких случаях может быть связано с применением тиамазола, а не терапией  $^{131}\text{I}$ . Прием  $\beta$ -адреноблокаторов после терапии радиоактивным йодом продолжается до тех пор, пока не нормализуется уровень свободного  $\text{T}_4$ .

Радиоактивный йод выделяется из организма в основном с мочой, в меньшей степени со слюной и калом. После лечения в щитовидной железе в течение нескольких дней сохраняется значительная радиоактивность. Поэтому важно, чтобы пациенты и их семьи после терапии  $^{131}\text{I}$  придерживались рекомендаций по радиационной безопасности.

После проведения  $^{131}\text{I}$  терапии уровни тиреоидных гормонов должны измеряться ежемесячно. Уровень ТТГ может длительное время оставаться сниженным.

Гипотиреоз обычно развивается через 2—3 мес после лечения, при его выявлении необходимо немедленно назначить левотироксин.

### **Побочные эффекты терапии $^{131}\text{I}$ у детей**

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

Через 4—10 сут после терапии радиоактивным йодом может повыситься уровень тиреоидных гормонов вследствие высвобождения ранее синтезированных гормонов из разрушающейся щитовидной железы; в этот период возможно назначение  $\beta$ -адреноблокаторов.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

*Реабилитационных мероприятий для данного заболевания не разработано.*

#### **1. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

Профилактических мероприятий для данного заболевания не разработано

#### **6. Организация медицинской помощи**

Госпитализация плановая. Помощь стационарная/дневной стационар.

Показания для госпитализации (плановой) в медицинскую организацию (стационар):

- нарушение функции ЩЖ, не поддающееся коррекции на амбулаторном этапе;

Показания к выписке из медицинской организации (стационара):

- стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях.

#### **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Прогноз определяется наличием у пациента сопутствующей тяжелой соматической патологии

#### **Критерии оценки качества медицинской помощи**

<b>№</b>	<b>Критерии качества</b>	<b>Уровень убедительности рекомендаций</b>	<b>Уровень достоверности доказательств</b>
1.	Выполнена визуально-пальпаторная оценка размеров щитовидной железы	C	5
2.	Выполнен подсчет ЧСС	C	5

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
3.	Выполнена оценка состояния кожных покровов	С	5
4.	Выполнено измерение артериального давления	С	5
5.	Выполнена оценка глазных симптомов	С	5
6.	Выполнено исследование уровней ТТГ, Т4св., Т3св. в крови	А	2
7.	Выполнено исследование уровня АТ к рТТГ в крови	В	3
8.	Проведено УЗИ щитовидной железы	В	3
9.	Проведена консультация офтальмолога для определения наличия офтальмопатии	С	5
10.	Проведена коррекция медикаментозной терапии	А	2

## Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – 442 стр.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство, Краткое издание М. :ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. Bergman P., Auldism A. W., Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:176—182.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Беловалова И.М. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы.; Москва; 2014
5. Krassas G.E., Segni M., Wiersinga W.M. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *Eur J Endocrinol.* 2005 Oct; 153(4):515-21.
6. Йододефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика/ Научно-практическая программа / М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка 2005, 48с
7. Gogakos A.I., Boboridis K., Krassas G.E. Pediatric aspects in Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010 Mar; 7 Suppl 2():234-44.
8. Justyna Szczapa-Jagustyn, Anna Gotz-Więckowska, Jarosław Kocięcki An update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents; *J Pediatr Endocrinol Metab*; 2016; 29(10): 1115–1122
9. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 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.
10. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018 Aug;7(4):167-186. doi: 10.1159/000490384.
11. B. Vaidya, A. Wright, J. Shuttleworth, et al. Block & replace regime versus titration regime of antithyroid drugs for the treatment of Graves' disease: a retrospective observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 81 (2014), pp. 610-613. doi.org/10.1111/cen.12478
12. J. Harvengt, P. Boizeau, D. Chevenne, et al. Triiodothyronine-predominant Graves' disease in childhood: detection and therapeutic implications. *Eur J Endocrinol*, 172 (2015), pp. 715-723. doi.org/10.1530/EJE-14-0959

13. K. Yasuda, Y. Miyoshi, M. Tachibana, et al. Relationship between dose of antithyroid drugs and adverse events in pediatric patients with Graves' disease. *Clin Pediatr Endocrinol*, 26 (2017), pp. 1-7. doi: 10.1297/cpe.26.1
14. Azizi F., Takyar M., Madreseh E., Amouzegar A. Long-term Methimazole Therapy in Juvenile Graves' Disease: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2019 May;143(5). pii: e20183034. doi: 10.1542/peds.2018-3034.
15. Léger J., Carel JC. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2017 Aug;177(2):R59-R67. doi: 10.1530/EJE-16-0938. Epub 2017 Apr 5.
16. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Léger J; French Childhood Graves' Disease Study Group. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3817-26. doi: 10.1210/jc.2008-0842.

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

### **РУКОВОДИТЕЛИ:**

**Петеркова Валентина Александровна** – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России.

**Безлепкина Ольга Борисовна** – доктор медицинских наук, заместитель директора Центра - директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

### **АВТОРЫ ТЕКСТА:**

**Нагаева Елена Витальевна** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением тиреологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Ширяева Татьяна Юрьевна** – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения тиреологии, соматического и репродуктивного развития Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Иванникова Татьяна Евгеньевна** – врач-детский эндокринолог, аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

### **ЭКСПЕРТЫ:**

**Шапкина Любовь Александровна** - доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Дальневосточного ФО.

**Таранушенко Татьяна Евгеньевна** - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Красноярского края, главный внештатный специалист детский эндокринолог Сибирского ФО.

**Петряйкина Елена Ефимовна** - доктор медицинских наук, директор ОСП РНИМУ имени Н.И.Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист детский

эндокринолог г.Москвы, главный внештатный специалист детский эндокринолог Центрального ФО.

**Малиевский Олег Артурович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Приволжского ФО.

**Кияев Алексей Васильевич** - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель Центра детской эндокринологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист детский эндокринолог Свердловской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Уральского ФО.

**Кострова Ирина Борисовна** - заведующая отделением детской эндокринологии ГБУ "Детская республиканская клиническая больница им. Н. М. Кураева", главный внештатный специалист детский эндокринолог республики Дагестан, главный внештатный специалист детский эндокринолог фСеверо- Кавказского ФО.

**Башнина Елена Борисовна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Западного ФО.

**Галкина Галина Александровна** - доктор медицинских наук, заведующая детским эндокринным отделением НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Ростовской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Южного ФО.

**Конфликт интересов:** авторы клинических рекомендаций декларируют отсутствие конфликта интересов.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи – детские эндокринологи;
2. Врачи – педиатры;
3. Врачи общей практики.

**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
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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 Д. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций**

Рецензия на проект клинических рекомендаций " Диагностика и лечение идиопатической низкорослости у детей и подростков "

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР «Диагностика и лечение идиопатической низкорослости у детей и подростков» Вам понятен? ДА/НЕТ

2. Ваше отношение к значимости КР «Диагностика и лечение идиопатической низкорослости у детей и подростков» для системы здравоохранения Российской Федерации:

---

---

---

3. Представленный проект КР " Диагностика и лечение идиопатической низкорослости у детей и подростков " будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

---

---

---

4. Представленный проект КР " Диагностика и лечение идиопатической низкорослости у детей и подростков " соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

---

---

---

5. Представленный проект КР " Диагностика и лечение идиопатической низкорослости у детей и подростков " соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

---

---

---

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР " Диагностика и лечение идиопатической низкорослости у детей и подростков " предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

№ п/п	Номер страницы, название пункта	Приложение или замечание	Обоснование предложения или замечания	Источники литературы, подтверждающие предложения или замечания

Просим выслать Вашу рецензию на адрес [tasha-home@list.ru](mailto:tasha-home@list.ru) в срок до «08» октября 2021 г. включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.