

# Консервативное лечение диффузного токсического зоба: возможности, проблемы, пути решения

Н.А. ПЕТУНИНА,  
д.м.н., профессор  
ММА им. И.М. Сеченова

*Известно, что лечение аутоиммунных заболеваний до сегодняшнего дня является нерешенной проблемой. Это в полной мере относится к группе эндокринных заболеваний, имеющих аутоиммунную природу. В их число входит сахарный диабет типа 1, Аддисонова болезнь, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб.*

**К**ак известно, в настоящее время существует три основных метода лечения диффузного токсического зоба. Это консервативная терапия, хирургическое лечение и лечение радиоактивным йодом (2, 4). Так как ни один из перечисленных методов не является патогенетическим, отношение к ним эндокринологов в разных странах мира не одинаково (26, 48). Этому во многом способствует тот факт, что ни один из методов лечения не гарантирует потенциально идеального исхода – сохранения эутиреоидного статуса.

Основной проблемой консервативного лечения диффузного токсического зоба является высокая частота рецидивов после прекращения лечения и объективные

трудности их прогнозирования (45). Частота ремиссий после 1-2 лет тионамидной терапии колеблется от 13 до 80%, а по данным США составляет 20-30%. Meng W. et al. (36) сообщают о возникновении рецидивов после лечения тиреостатиками у 53-54% больных (срок наблюдения после окончания лечения – 1 год), Lucas et al. при пятилетнем наблюдении сообщают о 60-67% случаев рецидивирования тиреотоксикоза (34). Наиболее низкие цифры рецидивирования при длительном наблюдении приводят Volpe et al. – 35% (51), самые пессимистичные результаты получены Chiovato L., Pinchera A. – 70-80% рецидивирования (21). Достаточно оптимистический прогноз дан в одном из обзоров Weetman A.P. (12). Он указывает, что спустя год после достижения эутиреоза тиреостатиками, у 40-50% больных развивается длительная ремиссия заболевания, которая у 30-40% больных сохраняется на протяжении 10 и более лет.

В московской популяции, по данным ретроспективного анализа кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой – И.И. Дедов), рецидивы тире-

отоксикоза составляют 63%, стойкий эутиреоз достигнут у 35% больных и спонтанный гипотиреоз – у 2% больных (8). При этом было показано, что при повторных попытках назначения тиреостатических препаратов показатель сохранения ремиссии прогрессивно снижается. Так, 78% больных имели стойкую ремиссию после первой попытки консервативного лечения, 14% – после второй, 5,5% – после третьей и только 2,5% – после четвертой попытки (9, 11). На основании полученных результатов авторы работы делают вывод об очевидной нецелесообразности повторного назначения тиреостатиков: шанс таким образом добиться стойкой ремиссии очень небольшой.

Предполагается, что частота ремиссий зависит от исходного уровня потребления йода, но этот вопрос остается дискуссионным (54). Неясно также, связана ли ремиссия с приемом тионамидов, или она просто отражает естественное течение заболевания со спонтанными иммунологическими ремиссиями. Так, при лечении гипертиреоза одним только пропранололом частота ремиссий составляла 31%, то есть почти не отличалась от таковой при использовании тионамидов в США. Авторы делают вывод о том, что это может свидетельствовать в пользу развития спонтанных иммунологических ремиссий и при лечении тионамидами.

Вместе с тем известно, что существует гипотеза об иммунодепрессивном действии тиреостатических препаратов (38). Weetman A.P. свя-

**Механизм действия тиамозола заключается в блокаде II, V и VI этапов биосинтеза тиреоидных гормонов. Он обладает способностью воздействовать на иммунологические нарушения, вовлеченные в патогенез диффузного токсического зоба. Тирозол обладает менее выраженным риском возникновения побочных эффектов, разрешен к применению во время беременности, выпускается в дозах 5 и 10 мг.**

зывает эффективность действия анти тиреоидных препаратов не только с блокадой тиреопероксидазы, но и влиянием на течение аутоиммунных процессов в щитовидной железе (55, 56). В последние годы появились сообщения о том, что анти тиреоидные препараты ингибируют образование свободных радикалов на антигенпредставляющих клетках и, таким образом, снижают активность иммунных процессов. Как метимазол, так и пропилтиоурацил угнетают высвобождение простогландина E<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>-интерлейкина и интерлейкина-6 из тиреоидных клеток. Считают, что снижение содержания медиаторов воспаления уменьшает лимфатическую инфильтрацию щитовидной железы и последующее образование анти тиреоидных антител, в том числе и тиреоидстимулирующих (1, 2, 3). Однако взгляды специалистов по этому вопросу противоречивы.

Интересны результаты проведенного в 1993 году Европейского многоцентрового исследования эффективности различных доз метимазола, в котором приняли участие 509 больных диффузным токсическим зобом. Сравнивалась эффективность малых доз метимазола (10-20 мг) и относительно более высоких (40 мг/сутки). Частота рецидивов диффузного токсического зоба в этих двух группах, которую регистрировали в течение 12 месяцев после окончания терапии, была одинаковой. Reinwein D. et al высказано мнение, что полученные результаты не согласуются с гипотезой об иммунодепрессивном действии тиреостатических препаратов (40). В тоже время исследователи сообщили о том, что от используемой дозы тиреостатика зависит в последующем шанс сохранения ремиссии. Так, в тех случаях, когда была использована доза тиамазола 60 мг, в последующем длительную ремиссию сохраняли 75% пациентов, при дозе 15 мг – только 42%.

Говоря о вероятности сохранения ремиссии после консервативной терапии, большинство авторов (5, 39) указывают на значимость таких аспектов, как величина суточной

дозы, длительность приема тиреостатиков и сочетание их с левотироксинами. Как уже было отмечено выше, в отношении влияния суточной дозы на сохранение ремиссии тиреотоксикоза, мнения различных специалистов противоречивы. Многие исследователи указывают на отсутствие достоверных различий в эффективности высоких и низких доз (6, 35, 40), хотя Bromberg N., Romaldini J.H. et al. считают, что применение более высоких поддерживающих доз тионамидов более эффективно (42).

В отношении же длительности приема тиреостатиков мнение большинства ученых совпадает – медикаментозная терапия на протяжении 12-18 месяцев имеет преимущество в том смысле, что после ее отмены частота рецидивов тиреотоксикоза меньше, чем при лечении в течение менее 12 месяцев. При изучении литературы по поводу влияния длительности приема тиреостатиков на исход консервативного лечения наблюдается следующий подход к исследованию данного вопроса: обычно у двух групп пациентов, получавших фиксированную дозу метимазола, одна из них – длительное время, другая – короткое. Через определенный период времени проводят количественное сравнение рецидивов – ремиссий. Так, Allanic H. Et al. (18), проведя подобное рандомизированное исследование, сообщили о 78% случаев рецидивирования тиреотоксикоза среди пациентов, принимавших тионамиды в течение 6 месяцев, и 38% – получавших лечение в течение 18 месяцев. Эффективность более длительного приема тиреостатиков подтверждается и работами других авторов (23, 37, 44). Известно, что с учетом этого факта в детской практике используют более длительные курсы тионамидной терапии – до 3-4 лет, а при отсутствии иммунологической ремиссии и дольше (13). Lippe B.M. (33) сообщает, что через 2 года после начала тионамидной терапии ремиссия наблюдается в 25% случаев, а через 11 лет – уже в 75%. Douglas S. с соавторами (26) считают, что

если у больных на фоне длительной тионамидной терапии имеется подавленный уровень ТТГ и они отказываются от радикальных методов лечения, прерывать консервативную терапию не следует, несмотря на длительность предыдущего лечения. Сходной точки зрения придерживается Volpe R. (50). В случаях предполагаемого тяжелого дефекта нельзя рассчитывать на иммунологическую ремиссию, независимо от длительности применения анти тиреоидной лекарственной терапии. У этих больных низкие шансы спонтанной ремиссии и они нуждаются в ятрогенной деструкции щитовидной железы.

Применение дозировки Тирозола 10 мг позволяет снизить в два раза количество таблеток, принимаемых пациентом. Всю суточную дозировку Тирозола можно принимать 1 раз, т.к. препарат кумулирует в тиреоцитах, продолжительность действия однократно принятой дозировки – около 24 часов.

Исследование, проведенное в Бразилии, посвящено оценке сохранения ремиссии в зависимости от комбинации тиреостатика с левотироксинами. (41). Частота ремиссии у больных, получавших большие дозы тионамидов (для предотвращения симптомов гипотиреоза осуществлялась комбинация с левотироксинами), составляла 75%, а у тех, кто получал монотерапию тионамидами в малых дозах – 42%. Авторы этой работы сделали вывод о большей эффективности высоких доз. Однако результаты европейского исследования ставят под сомнение этот вывод. В отличие от бразильского исследования, левотироксин одновременно с тионамидами получали все больные (40). Частота ремиссий среди больных, получавших метимазол в суточной дозе как 10, так и 40 мг, оказалась

совершенно одинаковой. Таким образом, не исключается, что причиной более частых ремиссий, наблюдавшихся бразильскими авторами, среди больных, получавших высокие дозы тионамидов, является одновременное применение левотироксина.

Исследования Hashizume K. et al. (30), проведенные в Японии в начале 90-х гг. прошлого века, привлекли внимание тиреологов. В одном из них больные диффузным токсическим зобом получали первые 6 месяцев метимазол в суточной дозе 30 мг. После этого их разделили на две группы: больные первой группы получали ежедневно 10 мг метимазола и 100 мкг левотироксина, а пациенты второй группы – метимазол и плацебо. Лечение продолжалось в течение года. Затем метимазол был отменен, а прием левотироксина или плацебо продолжали еще 3 года. В течение этого периода в группе больных, получавших тироксин, рецидив диффузного токсического зоба наблюдался лишь у одного пациента (1,7%), тогда как в группе больных, получавших плацебо, рецидив диффузного токсического зоба отмечен у 34,7% (17 человек) больных. В другом исследовании лечение левотироксином после метимазола во время беременности заметно снизило частоту рецидивов тиреотоксикоза в послеродовом периоде (4). До конца механизм, посредством которого реализуется помощь левотироксина в поддержании ремиссии диффузного токсического зоба, неизвестен. В первом исследовании эффект связывали с более низким уровнем ТТГ, но во втором – разницы в

уровнях ТТГ в исследуемой и контрольной группах не наблюдалось. Еще в 1970 году W.Alexander с соавторами (17) назначали больным тиреотоксикозом после окончания приема тиреостатиков трийодтиронин и не обнаруживали различий в частоте рецидивов. В нескольких опубликованных исследованиях последних лет также не удалось подтвердить данных бразильских и японских авторов о большей частоте ремиссий при комбинированной терапии тиреотоксикоза (26, 47). Согласно данным греческих авторов, дополнительное применение левотироксина не только не снижало, но, напротив, увеличивало частоту рецидивов, даже на фоне низких цифр антител к рецептору ТТГ (48). В исследованиях, проведенных на московской популяции Г.А. Мельниченко с соавт. (9, 10), не было выявлено достоверного влияния левотироксина на иммуносупрессивное действие тионамидов. Процент рецидивов в группе, получавшей и не получавшей левотироксин, составил 67,92 и 78,56% соответственно. Возможные причины противоречивости данных о влиянии левотироксина усматривались в высоком потреблении йода в Японии, других этнических различиях, неодинаковых схемах лечения и разном построении самих исследований.

Возможным маркерам постоянной ремиссии при тиреостатической терапии посвящена довольно обширная литература. Существует мнение, что наличие большого зоба и развитие преимущественной секреции  $T_3$  обуславливает плохой прогноз заболевания. Winsa B. Dahlberg P.A. (58) Headly FJ (31) и

другими авторами приводятся данные о том, что риск рецидива при консервативной терапии выше у лиц молодого возраста с большими размерами зоба, исходно высоким уровнем тиреоидных гормонов, при ассоциации с HLA-DR<sub>3</sub> и DRW<sub>3</sub>, высоким уровнем тиреостимулирующих антител на фоне лечения. На возможную роль генетических факторов в течении ДТЗ, в том числе и не ассоциированных с HLA, указывает Weetman A.P. (12, 54). Несколько иные прогностические факторы называют авторы, мнение которых заключается в том, что прогноз заболевания благоприятен у пациентов с неосложненным тиреотоксикозом, исходно высоким уровнем антител к тиреопероксидазе и у пациентов, щитовидная железа которых уменьшилась на фоне консервативной терапии (25, 27). Ряд исследователей не находит прогностической значимости уровня антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе (14, 16, 19, 20, 22, 28). Высокое соотношение  $T_3$  к  $T_4$  (более чем 20) некоторые авторы отмечают в качестве неблагоприятного прогностического признака (26, 48), в то же время подобную зависимость нашли не все.

Большинство исследователей с целью контроля эффективности лечения предлагают использовать определение тиреостимулирующих антител (20, 30, 32, 57) и результаты пробы с угнетением секреции  $T_3$  (31). Было показано, что у лиц с положительными результатами пробы с  $T_3$  риск рецидивов ниже на 50%, чем у лиц с отрицательными результатами этой пробы. Hedley A.J. et al. в 1989 году показали, что при отрицательной пробе с трийодтиронином 79% больных дали рецидивы тиреотоксикоза, причем 72% – в первый год наблюдения. При положительной пробе с  $T_3$  рецидив отмечался только у 26-44% больных и в первый год наблюдения процент рецидивов был значительно ниже – 30%. Оценивать иммунологическую ремиссию предлогно также с помощью пробы с тиреолиберинном, отсутствие должного повыше-

**В настоящее время основной группой препаратов, используемых в лечении гипертиреоза при ДТЗ, являются тионамиды: метимазол, карбимазол, пропилтиоурацил. Их механизм действия заключается в том, что, попадая в ЩЖ, они подавляют действие тиреоидной пероксидазы, ингибируют окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов. В результате прекращается синтез тиреоидных гормонов и купируется тиреотоксикоз.**



# ТИРОЗОЛ®



Эффективная компенсация тиреотоксикоза

Гасит  
огонь  
разрушения



NYCOMED

[www.thyronet.ru](http://www.thyronet.ru)  
[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)

- Тирозол® – тиамазол, соответствующий мировым стандартам качества
- Тирозол® 10 мг – уникальная дозировка тиамазола позволяет снизить количество принимаемых таблеток в 2 раза
- Выбор дозировок Тирозола® 5 и 10 мг обеспечивает удобство терапии
- Тирозол® в дозировке до 10 мг разрешен к применению при беременности
- Тирозол® в дозировке 5 и 10 мг включен в Федеральную программу льготного лекарственного обеспечения (ДЛО)



ния ТТГ и  $T_3$  после лечения тионамидами – плохой прогностический признак (31). Помимо перечисленных выше, многие авторы (15, 18, 43, 46) к предикторам рецидива относят: субнормальный уровень ТТГ в сыворотке крови, «плоскую» кривую реакции ТТГ на введение ТРГ, высокий уровень тиреоглобулина при одновременном применении  $L-T_4$ , высокое поглощение радиоактивного йода при одновременном применении с  $L-T_4$ , гипозоогенность тиреоидной ткани при УЗИ, HLA-D<sub>3</sub> аллель DQA24. Однако в вопросе о том, что ни один из перечисленных маркеров сам по себе не является настолько точным, чтобы его можно было рекомендовать в практику, мнение большинства авторов совпадает (12). На наш взгляд, только группа факторов, имеющих единую направленность – риск развития тиреотоксикоза – может быть использована у конкретного пациента в выборе тактики его ведения.

Douglas S. (26) считает, что рецидив тиреотоксикоза обычно проявляется повышением концентрации  $T_3$  или снижением уровня ТТГ в плазме крови. Если больной сохраняет эутиреоидное состояние в течение 6 месяцев после отмены тионамидов, можно предполагать, что ремиссия будет продолжаться и дальше. Поздние рецидивы, по данным Douglas S. (26), встречаются только у 8-10% таких больных. Это согласуется с результатами Мель-

ниченко Г.А. с соавт (9, 10): 84% рецидивов возникло в течение одного года, 12% – от 1 года до 5 лет, 4% – в сроки более 5 лет.

Возможные механизмы наступления ремиссии у больных диффузным токсическим зобом можно разделить на три варианта:

1. Вследствие уменьшения продукции тиреоидстимулирующих антител;

2. Аутоиммунная деструкция тиреоидной ткани вследствие повышения уровня антител к тиреоидной пероксидазе и выраженной лимфоидной инфильтрации;

3. Появления антител, блокирующих рецепторы ТТГ.

Volpe R. (52) считает, что первый вариант ремиссии может наблюдаться только у больных с относительно легкими нарушениями иммунорегуляции. В последних двух случаях, речь, по-видимому, идет о сочетании ДТЗ с аутоиммунным тиреоидитом, и вероятным исходом этих механизмов является развитие спонтанного гипотиреоза. По данным литературы (4, 12, 26, 49), количество таких больных составляет 3-5%. При развитии третьего варианта в зависимости от преобладания титров стимулирующих или блокирующих иммуноглобулинов наблюдаются колебания от гипер- к гипотиреозу.

Одним из вариантов достижения иммунологической ремиссии, по мнению Volpe R. (50), является разрушение достаточного для предот-

вращения рецидива количества тиреоидной паренхимы при лечении  $I^{131}$  или тиреоидэктомии.

Терапия радиоактивным йодом широко используется в США и странах Западной Европы, является достаточно простым, эффективным и наиболее экономичным методом лечения диффузного токсического зоба (8, 29). С пониманием безопасности радиойодтерапии и растущим ее признанием больными, как считает Wartofsky L. (53), операция в качестве метода радикального лечения диффузного токсического зоба теряет популярность. Особенно это касается США, где операцию рекомендуют не более 1% американских тиреологов. Однако в настоящих условиях, на наш взгляд, говорить об отказе от хирургического метода лечения, как минимум, преждевременно, а возможно, и вообще нереально. Это обусловлено целым рядом причин. Во-первых, число пациентов, получающих лечение радиоактивным йодом, у нас в стране крайне незначительно (8). Это связано как с объективными (нехватка медицинских учреждений, проводящих лечение  $I^{131}$ ), так и субъективными (настороженное отношение, как пациентов, так и врачей, большое количество противопоказаний) факторами. Во-вторых, ни у кого не вызывает сомнений, что большой зоб (поскольку радиойодтерапия в таких случаях может потребовать многократного введения изотопа в течение нескольких месяцев или лет, а также риск развития радиационного тиреоидита с дальнейшим увеличением объема ЩЖ), нефункционирующий «холодный» узел являются показанием к хирургическому лечению (7). Учитывая, что по данным различных авторов при гистологическом исследовании карцинома щитовидной железы сопутствовала диффузному токсическому зобу в 4,3-5,8% случаев, при использовании радиоактивного йода как метода лечения такие случаи могут быть пропущены. В-третьих, единственно возможной альтернативой у беременных женщин с неэффективностью тиреостатической тера-

**Поскольку в организме карбимазол почти полностью превращается в метимазол, то их эффекты совпадают. Пропилтиоурацил обладает дополнительным эффектом, тормозя конверсию  $T_4$  в  $T_3$  в периферических тканях. Однако, несмотря на это преимущество, метимазол быстрее нормализует уровень  $T_4$  и  $T_3$  в сыворотке крови. Это может быть связано с более выраженной активностью метимазола и с большей продолжительностью его действия. ПТУ отличается более коротким периодом действия, что требует соответственно более частого приема препарата. Поскольку тионамиды не блокируют транспорт йодида и не тормозят освобождение гормонов из их депо в щитовидной железе, компенсация тиреотоксикоза требует времени, и в большинстве случаев на это уходит от 2 до 6 недель.**

пии также является операция. И, наконец, в-четвертых, в настоящее время мнение о гипотиреозе, как безобидном и легко устранимом последствии радикальных методов лечения, подвергается критической переоценке. Проведенное недавно катанестическое исследование показало, что среди больных, подвергнутых радиоiodтерапии в связи с тиреотоксикозом, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза возросла на 13%, что, возможно, связано с неадекватной заместительной терапией гипотиреоза. Незначительная, но хроническая передозировка препаратов тиреоидных гормонов, не сопровождаемая классическими клиническими симптомами, вызывает гипертрофию миокарда, предсердную фибрилляцию и тромбоэмболию. С другой стороны, недостаточная доза тиреоидных гормонов и субклинический гипотиреоз, проявляющийся лишь слегка повышенным уровнем ТТГ, также достоверно увеличивает риск кардиоваскулярной смерти.

В нашей стране преимущество традиционно отдается медикаментозной терапии. В идеале терапия тиреотоксикоза должна устранять его первопричину, однако при ДТЗ это невозможно, поскольку до сих пор не разработаны методы коррекции иммунных нарушений, в частности гиперпродукции антител к рецептору ТТГ.

В настоящее время основной группой препаратов, использующихся в лечении гипертиреоза при ДТЗ, являются тионамиды: метимазол, карбимазол, пропилтиоурацил. Их механизм действия заключается в том, что, попадая в ЩЖ, они подавляют действие тиреоидной пероксидазы, ингибируют окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов. В результате прекращается синтез тиреоидных гормонов и купируется тиреотоксикоз.

Как было указано выше, имеется гипотеза о том, что тионамиды влияют на иммунологические изменения, развивающиеся при ДТЗ. В частности, предполагается, что они

влияют на активность и количество некоторых субпопуляций лимфоцитов, снижают иммуногенность тиреоглобулина за счет уменьшения его йодирования, снижают продукцию простагландинов E<sub>2</sub>, IL-1, IL-6 и продукцию белков теплового шока тироцитами.

Поскольку в организме карбимазол почти полностью превращается в метимазол, то их эффекты совпадают. Пропилтиоурацил обладает дополнительным эффектом, тормозя конверсию T<sub>4</sub> в T<sub>3</sub> в периферических тканях. Однако, несмотря на это преимущество, метимазол быстрее нормализует уровень T<sub>4</sub> и T<sub>3</sub> в сыворотке крови. Это может быть связано с более выраженной активностью метимазола и с большей продолжительностью его действия. ПТУ отличается более коротким периодом действия, что требует соответственно более частого приема препарата. Поскольку тионамиды не блокируют транспорт йодида и не тормозят освобождение гормонов из их депо в щитовидной железе, компенсация тиреотоксикоза требует времени, и в большинстве случаев на это уходит от 2 до 6 недель.

Высоко оценивая клиническое и патоморфологическое действие тиамазола как основного препарата, который используется, в то же время крайне важно указать на наличие побочных проявлений, которые имеют место при длительной терапии диффузного токсического зоба. Тяжелыми, но достаточно редкими (< 1% случаев) осложнениями терапии тионамидами могут быть васкулиты, холестатическая желтуха, тромбоцитопения, агранулоцитоз. Риск развития агранулоцитоза повышается в 6 раз у лиц старше 40 лет, и при применении больших доз тиамазола риск возрастает до 8 раз. Чаще встречаются сыпь, зуд, крапивница, транзиторная гранулоцитопения, артралгии. Эти осложнения могут спонтанно исчезнуть, но на практике требуется замена одного тионамида на другой, хотя вполне вероятно перекрестная реактивность на оба препарата.

В связи с изложенным выше, особое внимание привлекают фармакологические препараты, обладающие менее выраженными побочными эффектами. В России зарегистрирован Тирозол (Мерк КГаА, Германия для Никомед) – тиреостатический препарат из группы тионамидов, действующее вещество – тиамазол. Механизм действия тиамозола заключается в блокаде II, V и VI этапов биосинтеза тиреоидных гормонов. Он обладает способностью воздействовать на иммунологические нарушения, вовлеченные в патогенез диффузного

Имеется гипотеза о том, что тионамиды влияют на иммунологические изменения, развивающиеся при ДТЗ. В частности, предполагается, что они влияют на активность и количество некоторых субпопуляций лимфоцитов, снижают иммуногенность тиреоглобулина за счет уменьшения его йодирования, снижают продукцию простагландинов E<sub>2</sub>, IL-1, IL-6 и продукцию белков теплового шока тироцитами.

токсического зоба. Тирозол обладает менее выраженным риском возникновения побочных эффектов, разрешен к применению во время беременности, выпускается в дозах 5 и 10 мг. Применение дозировки Тирозола 10 мг позволяет снизить в два раза количество таблеток, принимаемых пациентом. Всю суточную дозировку Тирозола можно принимать 1 раз, т.к. препарат кумулирует в тироцитах, продолжительность действия однократно принятой дозировки – около 24 часов.

Лечение начинают с дозы 20-40 мг/сут. После достижения эутиреоидного состояния дозу препарата уменьшают до 5-10 мг/сут. Необходимо отметить, что для успешного лечения, длительность консервативной терапии должна быть не менее 12-18 месяцев. 

## Литература

1. Балаболкин М.И. Патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Клиническая медицина. 1995; №1: 15-17.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Универсум публишинг, 1998. 582 с.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика эндокринных заболеваний. М.: Универсум публишинг, 2000.
4. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. М.: Медицина, 2000.
5. Бубнов А.Н., Кузьмичев А.С., Трунин Е.М. Возникновение рецидивного токсического зоба // Проблемы эндокринологии. 2002; №1, т. 48: 21-25.
6. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. М.: Медицина, 1993. 223 с.
7. Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и др. Заболевания щитовидной железы: Метод. рекомендации / Министерство здравоохранения и медицинской промышленности РФ; Под ред. И.И. Дедова. М.: Медицинская газета. 1996; 158.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Александрова Г.Ф. Диффузный токсический зоб // Клиническая медицина. 1992; №5-6: 65-70.
9. Мельниченко Г.А., Петрова Н.Д. Современные подходы к лечению синдрома тиреотоксикоза // Клиническая фармакология и терапия. 1997; №1: 60-65.
10. Петрова Н.Д., Хомякова В.Н., Мельниченко Г.А. Отдаленные результаты консервативного и оперативного лечения больных диффузным токсическим зобом // Проблемы эндокринологии. 1999.
11. Полтырев В.С., Циммерино Б.Е., Дроздова Н.А. и др. Некоторые вопросы консервативного и оперативного лечения диффузного токсического зоба // Актуальные вопросы клинической хирургии: Сб. научных трудов. Иваново, 1997; вып. 2: 193-197.
12. Уитман Э. Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса // Тиронет. 2003; № 2: 2-11.
13. Шилин Д.Е. Исследование антитиреоидных антител и тиреоглобулина в диагностике и контроле терапии заболеваний щитовидной железы // Тиронет, 2002; № 2.
14. Ajan R.A., Kemp E.H., Waterman E.A. et al. Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease // J Clin Endocrinol Metab. 2000. Vol. 85: 2020-2027.
15. Aizawa T., Ishihara M., Koizumi Y. et al. Serum thyroglobulin concentration as an indicator for assessing thyroid stimulation in patients with Graves' disease during antithyroid drug therapy. Am J Med. 1990; 89: 175-80.
16. Akamizu T., Mori T., Kasagi K. et al. Anti-TSH anti-body with high specificity to human TSH in sera from a patient with Graves' disease: its isolation from, and interaction with, TSH receptor antibodies. Clin Endocrinol (Oxf) 1987; 26: 311-320.
17. Alexander W.D., McLarty D.G., Horton P. & Pharmakiotis A.D. Subsequential assessment during drug treatment of thyrotoxicosis. Clinical Endocrinology. 1973; 2: 43-50.
18. Allancin H., Fauchet R., Orgiazzi J. et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 675-679.
19. Bech K., Feldt-Rasmussen U., Bliddal H., Date J., Blichert-Toft M. The acute changes in thyroid stimulating immunoglobulins, thyroglobulins, and thyroglobulin antibodies following subtotal thyroidectomy // Clin Endocrinol 1982; 16: 235-12.
20. Biro J. Thyroid-stimulating antibodies in Graves' disease and the effect of thyrotrophin-binding globulins on their determination // J Endocrinol 1982; 92: 175-184.
21. Chiovato L., Pinchera A. Stressful life events and Graves' disease // Eur J Endocrinol. 1996; Vol. 134: 680-682.
22. Cho B.Y., Lee H.K., Koh C.S., Min H.K. & Lee M.: Anti-TSH antibodies in patients with Graves' disease and primary non-goitrous myxedema. in: Vichayanrat A, Nitiyanant W, Eastman C & Nagataki S (eds). Recent Progress in Thyroidology 310-316. Crystal House Press, Thailand. 1986; 310-316.
23. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' Disease // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1998; Vol. 27: 225-247.
24. Costagliola S., Morgenthaler N.G., Hoermann R. et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease // J Clin Endocrinol Metab. Vol. 84: 90-97.
25. Doble N.D.; Banga J.P.; Pope R.; Lalor E., Kilduff P., McGregor A.M. Autoantibodies to the thyroid microsomal/thyroid peroxidase antigen are polyclonal and directed to several distinct antigenic sites. Immunology 64 1988; 23-29.
26. Douglas S., Ross D.S. Current Therapeutic Approaches to Hyperthyroidism, Elsevier Science Publishing Co., 1993; 1043-2760/93.
27. Feldt-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin and thyrotropin receptor // Clin. Chem. 1996; Vol. 42: 160-163.
28. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on longterm remission after medical therapy of Graves' disease // J Clin Endocrinol Metab 1994; Vol. 78: 98-102.
29. Graham B., Burman K.D. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of potential risks. Ann Intern Med 1986; 105: 900-5.
30. Hashizume K., Ichikawa K., Sakurai A. et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease: Effects on the level of antibodies to thyroid stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism // N Engl J Med 1991. Vol. 324, №14: 947-953.
31. Headly F.J., Young R.E., Jones S.J. et al. Antithyroid drugs in treatment of hyperthyroidism in Graves' disease long-term follow-up of 434 patients // Clin Endocrinology 1989. Vol. 31: 209-218.
32. Hormann R.; Saller B. et al. Prognostic value of thyroid stimulating antibodies and TSH-binding inhibiting immunoglobulins in the follow-up or Graves disease. Klin. Wochenschr. 63, 1985; 1247-1252.
33. Lippe B.M., Landaw E.M., Kaplan S. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy; twenty-five percent remission every two years. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1241-5.
34. Lucas A., Salinas I., Rius F. et al. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82: 2410-2413.
35. McGregor A.M., Rees Smith B., Hall R. Prediction of relapse following anti-thyroid drug treatment of Graves' disease. Thyroid Today. 1982; №5: 161.
36. Meng W., Meng S., Mannchen E. et al. Effect of duration of therapy low and highly dose thiamazole treatment on Basedow'-Graves' disease // Experimental and Clinical Endocrinology / 1991. Vol. 97: 257-260.
37. Orgiazzi L., Madec A.M. Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease // Thyroid. 2002. Vol. 12: 849-853.
38. Ratanachaiyawong S., McGregor A.M. Immunosuppressive effects of antithyroid drugs. Clinics Endocrinol Melab 1985; 14: 449-466.
39. Reinwein D., Benker G., Konig M.P., Pinchera A., Schatz H., Schleusener H. Hyperthyroidism in Europe: clinical and laboratory data of a prospective multicentric survey // J Endocrinol invest 9 1986 (Suppl) 2: 1-36.
40. Reinwein D., Benker G., Lazarus J.H., Alexander W.D. and the European Multicentre Study Group on Antithyroid Drug Treatment. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy // J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1516-1521.
41. Rittmaster R.S., Abbot E.G., Douglas R.F. et al Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease // J Clin Endocrinol Metab 1998. Vol. 83: 814-818.
42. Romaldini J.H., Bromberg N., Werner R.S. et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 563-570.
43. Schleusener H., Schwander J., Holl G. et al. Do HLA-DR-typing and measurement of TSH-receptor antibodies help in the prediction of the clinical course of Graves' thyrotoxicosis after antithyroid drug treatment? Acta Endocrinol 1987; 281 (Suppl): 318-324.
44. Solomon B., Glinier D., Lagasse R., Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1992; 70: 1518-24.
45. Solomon B., Evalul J.E., Burman K.D., Wartofsky L. Remission rates with antithyroid drug therapy: Continued influence of iodine intake? Ann Intern Med 1987; 107: 510-512.
46. Talbot J.N., Duron F., Feron R., Aubert P., Milhaud G. Thyroglobulin thyrotropin and thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins assayed at the withdrawal of antithyroid drug therapy as predictors of relapse of Graves' disease within one year. J Endocrinol Invest 1989; 12: 589-93.
47. Tamai H., Nakagawa T., Fukino O. et al. Thiouamide therapy in Graves' Disease: relation of relapse rate to duration of therapy. Ann Intern Med 1980; 92: 488-90.
48. Thomopoulos P. Present management of Graves' hyperthyroidism: an effective but symptomatic approach. The European Journal of Medicine. 1993. Vol. 2, №2: 67-69.
49. Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment // Thyroid 1997. Vol. 7: 369-375.
50. Volpe R. Autoimmune thyroid disease. In: Volpe R, ed. Autoimmunity and Endocrine Disease. New York and Basel: Marcel Dekker, 1985; 109-286.
51. Volpe R., Karlsson A., Jansson R. Dahlberg P.A. Evidence that antithyroid drugs induce remissions in Graves' disease by modulating thyroid cellular activity. Clin Endocrinol (Oxf) 1986; 25: 453-62.
52. Volpé R. Autoimmune diseases of the endocrine system. CRC, Boca Raton, 1990; 1-364.
53. Wartofsky L. The thyroid gland. In: Becker K.L., ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001; 308-471.
54. Weetman A.P. How antithyroid drugs work in Graves' disease. Clin Endocrinol. 1992; 37: 317-318.
55. Weetman A.P. Thyroid peroxidase as an antigen in autoimmune thyroiditis. Clin Exp Immunol 1990; 80: 1-3.
56. Weetman A.P., McGregor A.M., Wheeler M.H., Hall R. Extrathyroidal sites of autoantibody synthesis in Graves' disease. Clin. Exp. Immunol. 1984; 56: 330.
57. Wilson R.; Fräser W.D.; McKillop J.H.; Thomson J.A. The prognostic value of TSH receptor binding and thyroid stimulating antibodies following antithyroid drug treatment of Graves' disease Acta endocrinologica 1989; 121: 666-670.
58. Winsa B., Dahlberg P.A., Jansson R., Ågren H. and Karlsson F.A. Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease, Acta Endocrinol (Copenh) 1990; 122: 622-728.