



ГОУ ВПО
Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра
эндокринологии
ФППОВ

Болезнь Грейвса: современный взгляд на вопросы лечения

Д. м. н., профессор Н.А. ПЕТУНИНА, к. м. н. Л.В. ТРУХИНА,
Н.С. МАРТИРОСЯН

В настоящее время существуют три метода лечения болезни Грейвса: консервативный, хирургический и радиотерапевтический. Однако ни один из них нельзя назвать «золотым стандартом» лечения, а предпочтения эндокринологов весьма противоречивы. Недостатками медикаментозного лечения являются возможность развития побочных эффектов и высокая частота рецидива тиреотоксикоза после прекращения лечения. Хирургический метод лечения применяется при неэффективности или невозможности консервативного лечения больных, необходимым объемом оперативного вмешательства считается предельно субтотальная резекция щитовидной железы. Возможность применения радиоактивного йода в РФ, к сожалению, ограничена в связи с отсутствием специально оборудованных отделений, хотя это относительно безопасный, эффективный и неинвазивный метод лечения и в некоторых странах проводится в амбулаторном режиме.

Тиреотоксикоз – это синдром, при котором наблюдаются клинические и биохимические проявления избыточного содержания тиреоидных гормонов в крови вне зависимости от причины повышения их уровня [1]. Этиологически тиреотоксикоз может быть подразделен на две группы: обусловленный избыточной продукцией тиреоидных гормонов (гипертиреоз) и не связанный с гиперпродукцией гормонов щитовидной железой (ЩЖ).

В 80–85% случаев синдром тиреотоксикоза обусловлен болезнью Грейвса [2]. Болезнь Грейвса является одним из самых распространенных заболеваний ЩЖ, а в эко-

номически развитых странах этим заболеванием страдают от 1 до 2% населения. Соотношение больных мужчин и женщин составляет 7:1. Заболевание может возникать в любом возрасте, но пик заболеваемости отмечается в возрасте от 20 до 40 лет. Кроме того, тиреотоксикоз может быть вызван многоузловым токсическим зобом, токсической аденомой и различными тиреоидитами. Остальные причины, за исключением ятрогенного тиреотоксикоза, встречаются крайне редко [1].

Сегодня доступны три метода лечения тиреотоксикоза: консервативный, хирургический и терапия радиоактивным йодом. Консерва-

тивная терапия может использоваться как самостоятельный метод лечения, так и с целью подготовки к радиойодтерапии или оперативному вмешательству. Хирургический метод лечения и терапия радиоактивным йодом относятся к радикальным вариантам терапии, поскольку они направлены на полное удаление или разрушение ткани щитовидной железы.

Назначение препаратов, блокирующих функцию щитовидной железы, необходимо в случаях развития гипертиреоза: вследствие болезни Грейвса, многоузлового токсического зоба, токсической аденомы или йодиндуцированного тиреотоксикоза типа 1 [1]. Все остальные заболевания, приводящие к тиреотоксикозу, как правило, лечения тиреостатиками не требуют. Тиреостатическим эффектом обладают следующие препараты: соединения йода, перхлорат калия, карбонат лития, производные имидазола и тиоурацила.

К тиреостатическим препаратам первого ряда относят тионамиды. Известны три препарата этой группы: тиамазол (1-метил-2-меркаптоимидазол), карбимазол (1-метил-2-тио-3-карбетоксиимидазол; в РФ не зарегистрирован, используется в основном в Великобритании) и пропилтиоурацил (6-пропил-2-тиоурацил). Тионамиды оказывают интратиреоидный и экстратиреоидный эффекты. Действие этих препаратов заключается в угнетении синтеза



тиреоидных гормонов путем торможения фазы организации и конденсации биосинтеза гормонов, то есть угнетении реакций, катализируемых тиреопероксидазой (ТПО) [1]. В ряде исследований было показано, что тиреостатики могут оказывать иммуносупрессивное действие, вызывая апоптоз лимфоцитов интра-тиреоидально [3], уменьшая экспрессию молекул HLA-класса II [4], число активных Т-лимфоцитов и НК-клеток (киллеров) [5]. Пропилтиоурацил также обладает экстра-тиреоидным действием, снижая активность 5'-дейодиназы типа I и тем самым – конверсию тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) [1, 6].

Тиамазол практически полностью всасывается из ЖКТ. Пик концентрации в сыворотке наступает через 1–2 часа после приема. Период полужизни в сыворотке составляет 6–8 часов, препарат практически не связывается с белками плазмы крови. Клиренс тиамазола не изменяется у пациентов со снижением функции почек, но замедляется у больных с печеночной недостаточностью. Продолжительность действия препарата – до 40 ч. Активность тиамазола приблизительно в 10 раз больше активности пропилтиоурацила [2, 7].

Пропилтиоурацил также практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Пик концентрации приходится на 1 час после всасывания и зависит от дозы препарата. Период полужизни находится в диапазоне от 1 до 2 часов и не зависит от почечной или печеночной функции, тяжести тиреотоксикоза или возраста пациента. Пропилтиоурацил на 80–90% связывается с белками плазмы, в основном с альбумином, и ионизируется при физиологической pH. Это свойство имеет значение при терапии беременных и кормящих, так как концентрация свободного пропилтиоурацила в плазме низкая и ионизированный препарат не может пройти через биологические мембраны, в том числе через плаценту. Пропилтиоурацил выводится с мочой после

конъюгации в печени. Продолжительность действия препарата составляет около 12–24 ч, пропилтиоурацил применяют в дозе 400–600 мг в сутки каждые 6–8 ч [2, 7]. Выбор тиреостатического препарата определяется личными предпочтениями врача. Однако можно отметить некоторые преимущества тиамазола. Во-первых, приверженность к терапии тиамазолом выше, поскольку его можно принимать один раз в сутки, применение же пропилтиоурацила однократно менее эффективно. Во-вторых, пациенты, принимающие метимазол, достигают эутиреоидного состояния быстрее [8]. В то же время для лечения беременных с болезнью Грейвса терапия пропилтиоурацилом предпочтительнее [2].

Стартовая доза тиамазола составляет 30–60 мг в сутки в зависимости от тяжести тиреотоксикоза, полная суточная доза может быть назначена в один прием. Лечение пропилтиоурацилом необходимо начинать с 400–600 мг в сутки, кратность приема – 4 раза в день. Как правило, для достижения эутиреоза достаточно от 3 до 6 недель лечения в зависимости от степени выраженности клинических проявлений заболевания и концентрации тиреоидных гормонов, а также используемой дозы тиреостатиков. После достижения клинического эффекта для поддержания эутиреоидного состояния дозу тиамазола постепенно (в течение 2–4 недель) снижают до поддерживающей (5–10 мг в сутки), а пропилтиоурацила – до 50–100 мг в сутки [1, 2, 7, 9]. При режиме «блокируй и замещай» возможно применение более высокой дозы тиреостатиков, для поддержания эутиреоза к лечению присоединяют левотироксин (Эутирокс). Однако многочисленные исследования показали, что частота рецидивов при сравнении двух режимов лечения приблизительно одинакова – около 70%, а частота побочных эффектов, включая аллергические реакции и агранулоцитоз, выше в группе пациентов, получающих лечение по

схеме «блокируй и замещай» (16% против 9%) [10]. По данным европейского многоцентрового исследования, проведенного в 1993 г., в котором участвовали 509 пациентов с болезнью Грейвса, режимы малых доз (10–20 мг тиамазола) и больших доз (40 мг тиамазола) имели сходную эффективность и частоту рецидивов, но при использовании малых доз отмечалась меньшая частота побочных эффектов и практически полное отсутствие опасных осложнений [11]. Согласно мнению большинства тиреологов, при болезни Грейвса длительность терапии должна быть не менее 12–18 месяцев, снижения частоты рецидивов при пролонгировании терапии свыше 18 месяцев выявлено не было, в то же время при краткосрочном лечении (не более 6 месяцев) отмечен более высокий риск рецидива тиреотоксикоза [9, 10].

Тиреостатические препараты имеют ряд побочных эффектов. Наиболее распространенными из них являются аллергические реакции. Лихорадка, крапивница или другая сыпь, артралгии встречаются у 1–5% больных обычно в течение первых нескольких недель или месяцев лечения и чаще у пациентов, получающих высокие дозы тиреостатиков. Более серьезными, потенциально опасными и редкими побочными эффектами являются агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения, токсический гепатит (для пропилтиоурацила), холестатический гепатит (для тиамазола), полиартрит, волчаночно-подобный синдром и васкулит [2, 9, 10]. Большинство из них, за исключением агранулоцитоза, чаще встречаются при терапии пропилтиоурацилом [2]. Агранулоцитоз (снижение абсолютного количества гранулоцитов менее 500 в мл) является самым серьезным осложнением, клинически проявляется чаще всего лихорадкой и болью в горле, обусловленной развитием фолликулярной или лакунарной ангины. Пациенты должны быть проинформированы о подобных осложнениях. При появлении таких

Эндокринология



симптомов им следует немедленно обратиться к лечащему врачу. Гранулоцитопения менее 1000 в мл является показанием для отмены препарата [7, 9].

На фоне лечения тиреостатиками надо отслеживать эффективность лечения и возможные побочные эффекты. Для этого необходимо контролировать состояние пациентов: в начале лечения каждые 4–6 недель, затем – каждые 2–3 месяца. Оцениваются уровни ТТГ, свТ4, клинический анализ крови и показатели функции печени. Кроме того, на момент постановки диагноза и затем каждые 6 месяцев необходимо определять объем и васкуляризацию щитовидной железы на УЗИ, а также уровень антител к рецептору ТТГ [7]. На отечественном рынке тиамазол представлен препаратом Тирозол. Тирозол имеет две дозировки – 5 и 10 мг. На начальном этапе лечения дозировка 10 мг позволяет принимать меньшее количество таблеток, что обеспечивает удобство терапии и повышает комплаентность пациентов.

Назначение препаратов, блокирующих функцию щитовидной железы, необходимо в случаях развития гипертиреоза: вследствие болезни Грейвса, многоузлового токсического зоба, токсической аденомы или йодиндуцированного тиреотоксикоза типа 1.

В случае непереносимости препаратов из группы тионамидов возможно применение тиреостатических препаратов второго ряда, к которым относят карбонат лития, перхлорат калия и препараты йода. Литий хорошо известен в качестве антигипертиреоидного препарата, его тиреостатический эффект описан в 1960 г. [12]. Препараты лития в виде карбоната лития в дозе 900–1800 мг/сут иногда применяют для лечения болезни

Грейвса [1]. Считается, что литий блокирует высвобождение тиреоидных гормонов, хотя точный механизм действия препарата не изучен до конца [13]. Эффективность лечения препаратами лития отмечалась у пациентов с относительно легкой формой заболевания. У больных с выраженным тиреотоксикозом через 3–4 месяца лечения препаратами лития определялся эффект «ускользания» ЩЖ из-под блокирующего влияния карбоната лития и наблюдался рецидив заболевания. На сегодняшний день использование карбоната лития ограничивается легкими формами болезни Грейвса и подготовкой к радикальной терапии при невозможности применения тионамидов и препаратов йода вследствие осложнений (аллергия, лейкопения и др.). В ряде случаев его можно использовать в качестве вспомогательного средства при радиойодтерапии для предупреждения повышения концентрации тиреоидных гормонов [1, 12, 14].

Механизм действия перхлората калия основан на конкурентной замене йода на перхлорат-анион (ClO₄⁻) [15]. В настоящее время перхлорат калия практически не используется для лечения болезни Грейвса. В литературе имеются сведения об эффективности его использования при лечении йодиндуцированного тиреотоксикоза, в частности при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе I типа [16]. Начальная доза составляет 250 мг перорально каждые 6 часов. Терапия сопряжена с риском различных побочных эффектов, наиболее тяжелый из которых – угнетение костного мозга [12].

Йодиды – первые лекарственные препараты, которые стали использовать для лечения тиреотоксикоза. В настоящее время установлено, что дозы йодидов более чем 0,1 мг/кг угнетают (по принципу связи) внутригипертиреоидный транспорт йода и биосинтез тиронинов, снижают скорость высвобождения тиреоидных

гормонов из ЩЖ, что сопровождается падением уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови [1]. Уровень тиреоидных гормонов при лечении неорганическим йодом снижается быстро, обычно в течение 7–10 дней, но редко достигает нормы. По достижении терапевтического эффекта, несмотря на продолжение приема йодидов, отмечается эффект «ускользания» [17]. Именно поэтому препараты йода не следует применять в качестве самостоятельного средства лечения в течение длительного времени. Сегодня йодиды используются для предоперационной подготовки больных, поскольку приводят к снижению васкуляризации щитовидной железы [18], а также в комплексе с другими препаратами для лечения тиреотоксического криза, так как быстро подавляют выброс тиреоидных гормонов. Чаще всего применяют раствор Люголя по 3–5 капель 3 раза в день или насыщенный раствор йодида калия по 1 капле 3 раза в день. Побочные эффекты минимальны, возможно появление кожной сыпи, тошноты, рвоты, диареи, дизурических явлений и, в редких случаях, острой почечной недостаточности и тромбоцитопении [14].

Симптомы тиреотоксикоза, такие как тремор, потливость, беспокойство, сердцебиение, обусловлены повышением чувствительности симпатической нервной системы к катехоламинам при высокой концентрации тиреоидных гормонов, и поэтому назначение бета-адреноблокаторов эффективно устраняет эти клинические проявления болезни [9]. Рекомендуется использовать неселективные препараты, например пропранолол в дозе 40–120 мг/сут, который, кроме того, может ингибировать периферическую конверсию Т4 в Т3. В отсутствие противопоказаний (бронхиальная астма) бета-блокаторы назначают в течение первых нескольких недель лечения тиреотоксикоза в ожидании действия тиреостатиков, а также



после отмены последних перед радиойодтерапией [1, 7].

В последние годы появились исследования, посвященные применению иммуномодуляторов в лечении эндокринной офтальмопатии (ЭОП), которая достаточно часто развивается у пациентов с болезнью Грейвса. Ритуксимаб (РТМ) представляет собой синтетические химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов. Он воздействует на иммунологические механизмы развития болезни Грейвса, приводя к истощению В-клеток, как циркулирующих, так и в органах-мишенях (щитовидная железа). Сегодня ритуксимаб используется в лечении различных аутоиммунных заболеваний – ревматоидного артрита, системной красной волчанки и др. [7, 9]. Марио Сальви (Mario Salvi) и соавт. показано, что терапия РТМ приводит к более быстрому и выраженному снижению активности ЭОП по сравнению с лечением глюкокортикоидами [19]. В другом исследовании отмечена более частая длительная ремиссия болезни Грейвса у пациентов, получающих РТМ вместе с метимазолом (ММЗ), по сравнению с монотерапией ММЗ [20]. Среди побочных эффектов замечены (редко) сывороточная болезнь, язвенный колит, артрит, острая тромбоцитопения, псориаз, повышенный риск прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [7]. Высокая стоимость, широкий спектр побочных эффектов, отсутствие крупных контролируемых клинических исследований эффективности РТМ, доступность альтернативных методов лечения ограничивают возможность использования ритуксимаба для лечения болезни Грейвса.

Тиреоидэктомия является старейшей формой терапии тиреотоксикоза. Большинство хирургов рекомендуют проведение тоталь-

ной или предельно субтотальной резекции щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса из-за высокого риска рецидива тиреотоксикоза при субтотальной тиреоидэктомии. Хирургический метод лечения, как радикальный вариант терапии, оптимален, когда неэффективно или невозможно (аллергия к анти тиреоидным препаратам, лейкопения) консервативное лечение больных с тяжелым течением болезни Грейвса, при сочетании с узлами ЩЖ, при большом зобе или за грудином его положении, токсической аденоме и многоузловом токсическом зобе, при рецидиве тиреотоксикоза на фоне (или после прекращения) медикаментозной терапии [1]. Основное преимущество хирургического метода лечения – быстрое достижение эутиреоидного состояния. Даже при лечении I^{131} пациенты на протяжении нескольких недель остаются в состоянии тиреотоксикоза и нуждаются в приеме тиреостатических средств. К основным осложнениям оперативного лечения относят парез возвратного гортанного нерва и гипопаратиреоз. Частота развития осложнений зависит от квалификации хирурга, и в специализированных стационарах осложнения встречаются менее чем у 1% пациентов [2]. Другие осложнения – транзиторная гипокальциемия, послеоперационное кровотечение, инфицирование раны, образование келоидных рубцов. Послеоперационный гипотиреоз следует считать не осложнением, а скорее естественным исходом хирургического лечения. После проведения предельно субтотальной резекции ЩЖ у пациентов развивается гипотиреоз. В случае большого объема оставшейся ткани ЩЖ высока вероятность развития рецидива тиреотоксикоза.

Метод лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом был разработан в 1934 г., однако стал активно внедряться в практику лечения болезни Грейвса с середины 1940-х гг., и выводы о его эффективности основываются главным

образом на обширном клиническом опыте [22].

Опрос членов тиреологической ассоциации Америки, Европы и Японии в 1991 г. показал, что радиойодтерапия является самым популярным методом лечения болезни Грейвса. 69% врачей США

Тиреостатическим эффектом обладают следующие препараты: соединения йода, перхлорат калия, карбонат лития, производные имидазола и тиоурацила. К тиреостатическим препаратам первого ряда относят тионамиды.

рекомендовали ее как первую линию терапии при типичных случаях болезни Грейвса, так же как и 22% врачей в Европе и 11% в Японии [23].

В нашей стране число пациентов, получающих лечение радиоактивным йодом, крайне незначительно. Это связано как с объективными факторами (нехватка медицинских учреждений, проводящих лечение радиоактивным йодом), так и с субъективными (настороженное отношение пациентов и врачей к «радиации», большое количество необоснованных противопоказаний). В некоторых странах (США, Канада) лечение I^{131} является основным методом терапии болезни Грейвса у взрослых пациентов всех возрастных групп. Такое лечение зачастую проводят амбулаторно, поскольку при соблюдении элементарных норм защиты прием радиоактивного йода не создает опасности для окружающих и природной среды [1].

Данный метод лечения относят к радикальным, так как он направлен на разрушение ткани ЩЖ с помощью радиоактивного излучения. Для этого используют изотоп йода – I^{131} . Метод основан на способности клеток щитовидной железы к избирательной концентрации радиофармпре-



парата. Изотоп I^{131} распадается с выделением преимущественно бета-частиц, проникающая способность которых составляет 1–2 мм и обуславливает локальное облучение ткани щитовидной железы. Период полураспада I^{131} составляет всего 8 суток, препарат выводится из организма преимущественно с мочой. Прием препарата осуществляется в виде капсулы или водного раствора в стандартной дозе или дозе, рассчитанной индивидуально для каждого пациента [1, 2, 12]. Первоначально I^{131} вызывает клеточный некроз, что приводит к воспалительной реакции [24]. Действительно, у некоторых пациентов имеется болезненность щитовидной железы в течение нескольких дней после лечения. Со временем хроническое воспаление и фиброз приводят к существенному уменьшению размеров щитовидной железы, и в конечном итоге развивается гипотиреоз, как прогнозируемый исход лечения I^{131} .

На отечественном рынке тиамазол представлен препаратом Тирозол. Тирозол имеет две дозировки – 5 и 10 мг. На начальном этапе лечения дозировка 10 мг позволяет принимать меньшее количество таблеток, что обеспечивает удобство терапии и повышает комплаентность пациентов.

Показаниями к терапии радиоактивным йодом являются: неэффективность консервативной терапии болезни Грейвса, рецидив тиреотоксикоза после оперативного лечения, невозможность проведения длительной консервативной терапии из-за аллергии, лейкопении, наличия выраженных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с небольшими размерами ЩЖ, невозможность проведения хиру-

ргического лечения, токсическая аденома либо многоузловой токсический зоб [1].

Абсолютными противопоказаниями к лечению радиоактивным йодом следует считать беременность и лактацию. Пациенткам строго рекомендуется отложить беременность по крайней мере на 6 месяцев после лечения, мужчинам рекомендовано отложить отцовство не менее чем на 4 месяца из-за возможного влияния радиации на сперматогенез [25]. После лечения радиоактивным йодом возможно усугубление течения ЭОП, поэтому тяжелое течение офтальмопатии может быть противопоказанием к такому методу лечения. Это осложнение чаще встречается у курящих пациентов, а параллельная терапия глюкокортикоидами снижает риск обострений [26].

Другим частым побочным эффектом является транзиторный тиреотоксикоз в первые несколько недель после терапии радиоактивным йодом вследствие высвобождения тиреоидных гормонов из разрушенных фолликулов ЩЖ [27]. Предварительное лечение тиреостатиками и достижение эутиреоза могут предотвратить такой неблагоприятный исход, что особенно важно у пожилых пациентов и больных с тяжелым гипертиреозом [9, 28]. Однако существуют исследования, показавшие снижение эффективности радиойодтерапии при дополнительном лечении тиреостатическими препаратами. Использование тиреостатиков в течение недели до и после терапии I^{131} повышает возможность неэффективности радиойодтерапии на 28% [29]. Неэффективность радиойодтерапии на фоне приема тиреостатических препаратов связывают со снижением поглощения йода щитовидной железой и подавлением активности ТПО, участвующей в гибели тиреоидных клеток. Практический опыт показывает необходимость достижения эутиреоза с помощью тиреостатических препаратов до лечения I^{131} с их отменой за неде-

лю до процедуры [9]. Многочисленные исследования доказали, что лечение радиоактивным йодом не повышает риск возникновения лейкоза, рака ЩЖ и других органов [30, 31].

Одной из основных проблем при терапии радиойодом является развитие или усугубление течения ЭОП. По сравнению с тиреостатиками радиойодтерапия увеличивает риск развития и ухудшения течения ЭОП в 4 раза [9]. Для профилактики прогрессирования офтальмопатии ряд авторов рекомендуют профилактический прием преднизолона в дозах 0,5 мг/кг массы тела в течение 6 недель после процедуры. Курение, высокая концентрация Т3 в сыворотке крови до лечения и постабляционный некомпенсированный гипотиреоз связаны с более высоким риском утяжеления ЭОП [32].

На сегодняшний день идеального метода лечения тиреотоксикоза не существует. Тиреостатики, радиоактивный йод и оперативное лечение используются в лечении тиреотоксикоза вот уже несколько десятков лет. Однако, несмотря на накопленный опыт в мировой практике, среди врачей нет единого мнения и предпочитаемого метода лечения, существуют значительные различия в используемых дозах, режимах и продолжительности лечения, объемах оперативного вмешательства.

На выбор терапии влияют различные факторы, такие как причина заболевания, размер и расположение щитовидной железы, наличие осложнений тиреотоксикоза и сопутствующей патологии, предпочтения пациента и врача, опыт хирурга, доступность радиойодтерапии, проявление побочных эффектов лекарственных препаратов, определение прогностических факторов рецидива заболевания и, конечно, стоимость лечения. У врача же остается право рассмотреть с пациентом преимущества и риски каждого метода и рекомендовать то или иное лечение. ☼



Литература

Е.В. БИРЮКОВА

Терапия гипотиреоза: все ли мы знаем
о ее возможностях?

1. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз // РМЖ. 2007. Т. 15. № 1. С. 1–4.
2. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабирова Ф.М., Мазурина Н.В. Синдром гипотиреоза в практике интерниста. Методическое руководство для врачей. М., 2002. С. 13–17.
3. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М.: РКИ Соверо пресс, 2002.
4. Ceresini G., Morganti S., Maggio M., et al. Subclinical thyroid disease in elderly subjects. *Acta Biomed.* 2010; 81 Suppl 1:31–6.
5. Clarke N., Kabadi U.M. Optimizing treatment of hypothyroidism // *Treat. Endocrinol.* 2004. Vol. 3. № 4. P. 217–221.
6. Hueston W.J. Treatment of hypothyroidism // *Am. Fam. Physician.* 2001. Vol. 64. № 10. P. 1717–1724.
7. Jones D.D., May K.E., Geraci S.A. Subclinical thyroid disease // *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123. № 6. P. 502–504.
8. Laurberg P., Andersen S., Bülow Pedersen I., Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment // *Drugs Aging.* 2005. Vol. 22. № 1. P. 23–38.
9. Li Y., Nishihara E., Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. Vol. 23. № 1. P. 102–107.
10. Pearce J.M.S. Мухомедоза и Sir William Withey Gull (1816–1890) // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006. Vol. 77. № 5. P. 639–643.
11. Surks M.L., Sievert R. Drugs and thyroid function // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 1688–1694.
12. Todd C.H. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies // *Postgrad. Med. J.* 2009. Vol. 85. P. 655–659.
13. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism // *Thyroid.* 2002. Vol. 12. № 10. P. 839–847.
14. William J.H. Treatment of hypothyroidism // *Am. Fam. Physician.* 2001. Vol. 64. № 10. P. 1717–1725.

Н.А. ПЕТУНИНА, Л.В. ТРУХИНА, Н.С. МАРТИРОСЯН
Болезнь Грейвса: современный взгляд
на вопросы лечения

1. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 74–106.
2. The thyroid: a fundamental and clinical text / Ed. by L.E. Braverman, R.D. Utiger. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 665–684.
3. Mitsiades N., Poulaki V., Tseleni-Balafouta S., Chrousos G.P., Koutras D.A. Fas ligand expression in thyroid follicular cells from patients with thionamide-treated Graves' disease // *Thyroid.* Vol. 10. 2000. P. 527–532.
4. Zantut-Wittmann D.E., Tambascia M.A., da Silva Trevisan M.A., Pinto G.A., Vassallo J. Antithyroid drugs inhibit in vivo HLA-DR expression in thyroid follicular cells in Graves' disease // *Thyroid.* Vol. 11. 2001. P. 575–580.
5. Wang P.W., Luo S.F., Huang B.Y., Lin J.D., Huang M.J. Depressed natural killer activity in Graves' disease and during antithyroid medication // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. Vol. 28. 1988. P. 205–214.
6. Koenig R.J. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease // *Thyroid.* Vol. 15. 2005. P. 835–840.
7. Fumarola A., Di Fiore A., Dainelli M., Grani G., Calvanese A. Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabe-*

tes. Vol. 118. 2010. № 10. P. 678–684.

8. Homsanit M., Sriussadaporn S., Vannasaeng S., Peerapatdit T., Nitiyanant W., Vichayanrat A. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. Vol. 54. 2001. № 3. P. 385–390.
9. Abraham P., Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2010. Vol. 6. P. 29–40.
10. Abraham P., Avenell A., Watson W.A., Park C.M., Bevan J.S. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* Vol. 153. 2005. № 4. P. 489–498.
11. Reinwein D., Benker G., Lazarus J.H., Alexander W.D. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 76. 1993. № 6. P. 1516–1521.
12. Ross D.S. Radioiodine therapy for hyperthyroidism // *N. Engl. J. Med.* Vol. 364. 2011. № 6. P. 542–550.
13. Burrow G.N., Burke W.R., Himmelhoch J.M., Spencer R.P., Hershman J.M. Effect of lithium on thyroid function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 32. 1971. № 5. P. 647–652.
14. Pearce E.N., Braverman L.E. Hyperthyroidism: advantages and disadvantages of medical therapy // *Surg. Clin. North Am.* Vol. 84. 2004. № 3. P. 833–847.
15. Soldin O.P., Braverman L.E., Lamm S.H. Perchlorate clinical pharmacology and human health: a review // *Drug Monit.* Vol. 23. 2001. № 4. P. 316–331.
16. Martino E., Aghini-Lombardi F., Mariotti S., Baschieri L., Braverman L.E., Pinchera A. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole // *J. Endocrinol. Invest.* Vol. 9. 1986. № 3. P. 201–207.
17. Philippou G., Koutras D.A., Piperigos G., Souvatzoglou A., Mouloupoulos S.D. The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients, and in hypothyroid patients on thyroxine replacement // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. Vol. 36. 1992. № 6. P. 573–578.
18. Chang D.C., Wheeler M.H., Woodcock J.P., Curley I., Lazarus J.R., Fung H., John R., Hall R., McGregor A.M. The effect of preoperative Lugol's iodine on thyroid blood flow in patients with Graves' hyperthyroidism // *Surgery.* Vol. 102. 1987. № 6. P. 1055–1061.
19. Salvi M., Vannucchi G., Campi I., Currò N., Dazzi D., Simonetta S., Bonara P., Rossi S., Sina C., Guastella C., Ratiglia R., Beck-Peccoz P. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study // *Eur. J. Endocrinol.* Vol. 156. 2007. № 1. P. 33–40.
20. El Fassi D., Nielsen C.H., Bonnema S.J., Hasselbalch H.C., Hegedus L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 92. 2007. № 5. P. 1769–1772.
21. Palit T.K., Miller C.C. III, Miltenburg D.M. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis // *J. Surg. Res.* Vol. 90. 2000. № 2. P. 161–165.
22. Becker D.V., Sawin C.T. Radioiodine and thyroid disease: the beginning // *Semin. Nucl. Med.* Vol. 26. 1996. № 3. P. 155–164.
23. Wartofsky L., Glinioer D., Solomon B., Nagataki S., Lagasse R., Nagayama Y., Izumi M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States // *Thyroid.* 1991. Vol. 1. P. 129–135.
24. Jones B.M., Kwok C.C., Kung A.W. Effect of radioactive iodine therapy on cytokine production in Graves' disease: transient increases in interleukin-4



Литература

- (IL-4), IL-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha, with longer term increases in interferon-gamma production // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 84. 1999. № 11. P. 4106–4110.
25. Abalovich M., Amino N., Barbour L.A., Cobin R.H., De Groot L.J., Glinow D., Mandel S.J., Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 92. 2007. № 8. (Suppl.). P. S1–S47.
 26. Träsk F., Tallstedt L., Abraham-Nordling M., Andersson T., Berg G., Calisendorff J., Hallengren B., Hedner P., Lantz M., Nyström E., Ponjavic V., Taube A., Törring O., Wallin G., Åsman P., Lundell G., the Thyroid Study Group of TT 96. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or Iodine-131 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 94. 2009. № 10. P. 3700–3707.
 27. Tamagna E.I., Levine G.A., Hershman J.M. Thyroid hormone concentrations after radioiodine therapy for hyperthyroidism // *J. Nucl. Med.* Vol. 20. 1979. № 5. P. 387–391.
 28. Burch H.B., Solomon B.L., Cooper D.S., Ferguson P., Walpert N., Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after 131I ablation for Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 86. 2001. № 7. P. 3016–3021.
 29. Walter M.A., Briel M., Christ-Crain M., Bonnema S.J., Connell J., Cooper D.S., Bucher H.C., Müller-Brand J., Müller B. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* Vol. 334. 2007. № 7592. P. 514–517.
 30. Franklyn J.A., Maisonneuve P., Sheppard M., Betteridge J., Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study // *Lancet.* Vol. 353. 1999. № 9170. P. 2111–2115.
 31. Ron E., Doody M.M., Becker D.V., Brill A.B., Curtis R.E., Goldman M.B., Harris B.S. 3rd, Hoffman D.A., McConahey W.M., Maxon H.R., Preston-Martin S., Warshawer M.E., Wong F.L., Boice J.D. Jr. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group // *JAMA.* Vol. 280. 1998. № 4. P. 347–355.
 32. Acharya S.H., Avenell A., Philip S., Burr J., Bevan J.S., Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. Vol. 69. 2008. № 6. P. 943–950.
- А.М. МКРТУМЯН, Е.В. БИРЮКОВА, Е.В. РОМАНОВА**
Препараты метформина – эффективные и безопасные сенситайзеры инсулина с широким спектром действия
1. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
 2. Bolen S., Feldman L., Vassy J., Wilson L., Yeh H.C., Marinopoulos S., Wiley C., Selvin E., Wilson R., Bass E.B., Brancati F.L. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 147. № 6. P. 386–399.
 3. Tielmans A., Laloi-Michelin M., Coupaye M., Virally M., Meas T., Guillausseau P. Drug treatment of type 2 diabetes // *Presse Med.* 2007. Vol. 36. № 2. P. 269–278.
 4. Старостина Е.Г., Древаль А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. М.: Мед. практика, 2000.
 5. McFarlane S.I., Banerji M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 2. P. 713–718.
 6. Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J. Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 155. № 4. P. 615–622.
 7. Cusi K., De Fronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effects // *Diabetes Rev.* 1998. Vol. 6. P. 89–131.
 8. Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Med.* 1997. Vol. 102. № 1. P. 99–110.
 9. Lalau J.D., Vermersch A., Hary L., Andrejak M., Isnard F., Quichaud J. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1990. Vol. 28. № 8. P. 329–332.
 10. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
 11. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin // *Diabetes Care.* 1990. Vol. 13. № 6. P. 696–704.
 12. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // *Сердце.* 2004. Т. 3. № 1. С. 36–40.
 13. Шубина А.Т., Карпов Ю.А. Возможности предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом 2 типа // *PMЖ.* 2003. Т. 11. № 19. С. 1097–1101.
 14. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain // *Biochem. J.* 2000. Vol. 348. № 3. P. 607–614.
 15. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J., Svanfeldt M., Bavenholm P., Rooyackers O., Zhou G., Williamson J.M., Ljunqvist O., Efendic S., Moller D.E., Thorell A., Goodyear L.J. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. № 7. P. 2074–2081.
 16. Matthaei S., Hamann A., Klein H.H., Benecke H., Kreyman G., Flier J.S., Greten H. Association of metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // *Diabetes.* 1991. Vol. 40. № 7. P. 850–857.
 17. Patané G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello M., Vigneri R., Purrello F. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells // *Diabetes.* 2001. Vol. 49. № 5. P. 735–740.
 18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
 19. Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // *Diabetes Care.* 1993. Vol. 16. № 4. P. 621–629.
 20. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
 21. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 21. P. 2594–2602.