

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ТИРЕОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

КРАСИЛЬНИКОВ ДМИТРИЙ МИХАЙЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4973-4040; SCOPUS ID: 6508327107; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный специалист хирург ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-843-231-21-35, e-mail: dmkras131@gmail.com

ВАЛЕЕВА ФАРИДА ВАДУТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6000-8002; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-917-255-55-79, e-mail: val-farida@yandex.ru

БАРЕЕВА ЛУИЗА ТАЛГАТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9007-4457; зав. отделением эндокринологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138, тел. +7-917-913-53-32, e-mail: luizabar@yandex.ru

ШАКУЛО АНАСТАСИЯ ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-2448-9579; ординатор 2 года обучения кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-927-684-75-06, e-mail: a.schakulo@mail.ru

МИРГАСИМОВА ДЖАУХАРИЯ МИРХАТИМОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8582-7212, канд. мед. наук, доцент кафедры, хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-904-667-45-51, e-mail: d.mirgasimova@yandex.ru

ЗАХАРОВА АННА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2264-1514, канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-927-408-22-07, e-mail: zahanna83@yandex.ru

Реферат. Введение. Разработка методов эффективного лечения пациентов с болезнью Грейвса (диффузный токсический зоб) при непереносимости тиреотропных препаратов остается одной из самых сложных проблем в эндокринологии и эндокринной хирургии. Актуальными остаются вопросы ранней диагностики, тактики и объема комплексной предоперационной терапии и выбора времени выполнения операции. **Цель исследования** — определение оптимальных методов лечения пациентов с непереносимостью тиреотропных препаратов при болезни Грейвса, способствующих снижению показателей патологических симптомов и позволяющих провести радикальное оперативное вмешательство с хорошими ближайшими и отдаленными результатами. **Материал и методы.** В отделениях хирургии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан» с 2011 по 2020 гг. были оперированы 487 пациентов с болезнью Грейвса. Из них у 69 (14,2%) до операции была установлена непереносимость тиреотропных препаратов, которым предоперационная подготовка проводилась в отделении эндокринологии. Анализ данных проводился с помощью программы OriginPro 2015. При статистической обработке анализируемых данных были подсчитаны процентные показатели, средние значения, стандартные отклонения, медианы, значения первого и третьего квартилей. Нормальность распределения была оценена с использованием критерия Шапиро-Уилка, достоверность различий между группами — U-критерия Манна-Уитни. **Результаты.** После проведения многокомпонентной консервативной терапии все 69 пациентов были оперированы. В раннем послеоперационном периоде наблюдался 1 (1,45%) летальный исход, обусловленный развитием тромбоэмболии легочной артерии. **Заключение.** Выбор методов адекватной консервативной терапии и своевременное выполнение радикального оперативного вмешательства способствуют получению хороших результатов лечения у пациентов с болезнью Грейвса при непереносимости тиреотропных препаратов.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, побочные эффекты тиреостатиков.

Для ссылки: Тактика лечения пациентов с болезнью Грейвса при непереносимости тиреотропных препаратов / Д.М. Красильников, Ф.В. Валеева, Л.Т. Бареева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т.15, вып.4.—С.44-48. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(4).44-48.

TREATMENT STRATEGY OF INTOLERANCE TO THYROID-STIMULATING DRUGS IN PATIENTS WITH GRAVES DISEASE

KRASIL'NIKOV DMITRY M., ORCID ID: 0000-0003-4973-4040; SCOPUS ID: 6508327107; D. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Surgery of Kazan State Medical University, Chief specialist surgeon of Republican Clinical Hospital, Russia, 420012, Kazan, Butlerov Str., 49, tel. 8-843-231-21-35, e-mail: dmkras131@gmail.com

VALEEVA FARIDA V., ORCID ID: 0000-0001-6000-8002; D. Med. Sci., Professor, Head of the Endocrinology Department of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov Str., 49, tel. +7-917-255-55-79, e-mail: val_farida@mail.ru

BAREEVA LUIZA T., ORCID ID: 0000-0001-9007-4457; Head of the Department of Endocrinology of Republican Clinical Hospital, Assistant Professor of the Endocrinology Department of Kazan State Medical University, Russia, 420064, Kazan, Orenburgskiy Trakt, 138, tel. +7-917-913-53-32, e-mail: luizabar@yandex.ru

SHAKULO ANASTASIA V., ORCID ID: 0000-0003-2448-9579; 2nd year resident of the Endocrinology Department of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov Str., 49, tel. +7-927-684-75-06, e-mail: a.schakulo@mail.ru

MIRGASIMOVA DZHAUKHARIY M., ORCID ID: 0000-0002-8582-7212, C. Med. Sci., Assistant Professor of Department of Surgery of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: d.mirgasimova@yandex.ru

ZAKHAROVA ANNA V., ORCID ID: 0000-0003-2264-1514, C. Med. Sci., Assistant Professor of Department of Surgery of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: zahanna83@yandex.ru

Abstract. Introduction. The development of methods for the effective treatment of patients with Graves' disease (diffuse toxic goiter) with intolerance to thyroid-stimulating drugs remains one of the most difficult problems in endocrinology and endocrine surgery. The issues of early diagnosis, tactics and volume of complex preoperative care and timing of the operation remain topical. **Material and methods.** From 2011 to 2020 in the departments of surgery of Republican Clinical Hospital 487 patients

with Graves' disease were operated on. Among them were 69 (14.2%) patients with intolerance to thyroid-stimulating drugs, which were preoperatively prepared in the endocrinology department. Data analysis was carried out using the OriginPro 2015 program. During the statistical processing of the analyzed data, percentage indicators, average values, standard deviations, medians, values of the first and third quartiles were calculated. The normality of distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test, the significance of differences between groups was assessed using the Mann-Whitney U-test. **Results and discussion.** After multicomponent conservative management, all 69 patients were operated on. In the early postoperative period, 1 (1.45%) death was observed due to the development of pulmonary embolism. **Conclusion.** The choice of methods of adequate conservative therapy and the timely performing of radical surgical intervention promote good results of treatment of patients with Graves' disease with intolerance to thyroid-stimulating drugs.

Key words: Graves' disease, thyrotoxicosis, side effects of thyrostatic treatment.

For reference: Krasil'nikov DM, Valeeva FV, Bareeva LT, Shakulo AV, Mirgasimova DM, Zakharova AV. Treatment strategy of intolerance to thyroid-stimulating drugs in patients with Graves' disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15(4):44-48. **DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(4).44-48.

Введение. Наиболее сложной проблемой, возникающей при выборе оптимального варианта лечения пациентов с болезнью Грейвса (диффузный токсический зоб) является формирование эффективной программы комплексной терапии, позволяющей надежно устранить проявления тиреотоксикоза и определить дальнейшую тактику ведения больного, особенно в случаях побочных действий лекарственных средств. Согласно данным литературы в более 5,5% наблюдений у пациентов при проведении тиреостатической терапии развивается клиника непереносимости фармацевтических препаратов, характеризующаяся манифестацией патологических проявлений [1-4]. Исходя из этого, в начале осуществления предполагаемого лечения необходимо провести тщательный анализ показателей исходного клинического анализа крови с лейкоформулой и функциональных проб печени: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), билирубин. Абсолютным противопоказанием для тиреостатической терапии является количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или повышение трансаминаз в 5 раз и более [5-7].

Аллергические кожные реакции (крапивница, сыпь, зуд), артралгии встречаются примерно у 5% пациентов и, чаще всего, на первых неделях терапии. В случае их возникновения применяются антигистаминные препараты, при этом тиреостатическую терапию не прекращают. Если побочные эффекты не купируются, то тиреостатик отменяется, и пациент направляется на оперативное лечение [3, 5, 7-10].

Побочные гематологические эффекты тиреостатиков могут варьировать в диапазоне от умеренной лейкопении до агранулоцитоза и апластической анемии. Умеренная лейкопения (общее число лейкоцитов менее $4 \times 10^9/\text{л}$) выявляется у 12% взрослых, принимающих пропилтиоурацил. Однако этот феномен часто является транзиторным, не всегда ведет к повышению риска инфекций и не выступает предвестником агранулоцитоза, в связи с чем не требует отмены препаратов [11, 12]. При снижении уровня лейкоцитов менее $3 \times 10^9/\text{л}$ антииреодная терапия прекращается, определяется новая тактика лечения [5].

Частота встречаемости агранулоцитоза при приеме тиреостатиков составляет 0,3-0,6% [13]. Чаще всего у пациентов диагностируют острый фарингит и другие инфекции: тяжелую пневмонию, аноректальные и кожные инфекции. В 15% случаев агранулоцитоз может протекать бессимптомно [11, 14-16]. При наличии лихорадки у пациента необходимо срочно исследовать клинический анализ крови. Если выявляется нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$) или агранулоцитоз (абсолютное количе-

ство нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$), то тиреостатическую терапию отменяют пожизненно [7].

Гепатотоксичность тионамидов проявляется менее чем в 0,5% случаев, чаще связана с применением пропилтиоурацила, проявляется холестазом. Гепатотоксичность тиамазола находится в прямой зависимости от назначаемых доз препарата [5, 17-19]. По данным большинства исследователей, чаще всего встречается синдром холестаза с повышением концентрации в сыворотке крови гамма-глутамилтранспептидазы и билирубина, а также синдром цитолиза с повышением уровней АЛТ и АСТ [19-23].

Многие клиницисты сообщают о положительном влиянии плазмафереза на аутоиммунные процессы при лечении болезни Грейвса [24, 25]. Описаны клинические случаи успешного применения плазмафереза у пациентов с прогрессирующей печеночной недостаточностью и острым холестазом, явлениями агранулоцитоза, вызванными приемом тиреостатиков. Курс лечения при средней тяжести тиреотоксикоза составляет 3-5 и при тяжелой до 7 процедур через день [26-28].

Исходя из проведенного обзора литературы, становится ясной вся сложность данной проблемы, заключающаяся в установлении причин развития осложнений при тиреостатической терапии, их устранение и выбор оптимального варианта оперативных вмешательств.

Цель исследования — определение оптимальных методов лечения пациентов с непереносимостью тиреотропных препаратов при болезни Грейвса, способствующих снижению показателей патологических симптомов и позволяющих провести радикальное оперативное вмешательство с хорошими ближайшими и отдаленными результатами.

Материал и методы. В отделениях хирургии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан» с 2011 по 2020 гг. были оперированы 487 пациентов с болезнью Грейвса. Из них у 69 (14,2%, средний возраст — $45,2 \pm 13,9$ лет, мужчин — 21 (30,4%), женщин — 48 (69,6%)) до операции была установлена непереносимость тиреотропных препаратов. Всем пациентам, с имеющимися осложнениями тиреостатической терапии или исходно с наличием противопоказаний к её назначению, проводилась тщательная предоперационная подготовка в отделении эндокринологии РКБ МЗ РТ, основной целью которой было улучшение и стабилизация общего состояния пациентов с помощью различных методов: медикаментозной терапии, экстракорпоральной детоксикации. Анализ данных проводился с помощью программы OriginPro 2015. При статистической обра-

ботке анализируемых данных были подсчитаны процентные показатели, средние значения, стандартные отклонения, медианы, значения первого и третьего квартилей. Нормальность распределения, достоверность различий между группами были оценены с использованием критерия Шапиро-Уилка и U-критерия Манна-Уитни соответственно.

Результаты. В зависимости от характера осложнений токсического зоба или побочного действия тиреостатической терапии проводилась углубленная диагностика с непосредственным участием смежных специалистов: кардиолога, гастроэнтеролога, аллерголога, гематолога. В результате определялась индивидуальная тактика ведения каждого пациента. Особую сложность представлял вопрос об оптимальных сроках продолжительности предоперационной подготовки. В условиях невозможности проведения тиреостатической терапии, мы располагали небольшим периодом времени для улучшения и стабилизации состояния пациента. Проводимые лечебные мероприятия позволяли в последующем выполнить оперативные вмешательства, которые осуществлялись только после проведения консилиума специалистов. Согласно доминирующей патологии, приводящей к развитию непереносимости тиреотропной терапии, пациенты разделены на 4 группы.

Первую группу составили 11 (15,94%) пациентов с сердечной патологией: тиреогенная кардиомиопатия; фибрилляция предсердий; хроническая сердечная недостаточность. Предоперационная подготовка у пациентов данной группы осуществлялась при участии кардиологов и заключалась в приеме бета-адреноблокаторов: пропранолол 30 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, метопролол 50 мг/сут; сердечных гликозидов – дигоксин 250 мкг/сут; анксиолитиков – бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 0,5 мг/сут; глюкокортикостероидов – преднизолон 30 мг/сут с последующим переходом на парентеральное введение гидрокортизона в день операции; антикоагулянтов – дабигатрана этексилат 110 мг 2р/сут, гепарин или низкомолекулярный гепарин (эноксипарин натрия). 5 (45,45%) пациентов получали также тиамазол в дозе 15-30 мг/сут с последующей отменой. Медиана длительности предоперационной подготовки составила 15 дней (Q1=13; Q3=19).

Во второй группе у пациентов с аллергической реакцией на тирозол в виде крапивницы (13 - 18,84%) готовили к операции совместно с аллергологами: прием бета-адреноблокаторов – пропранолол 30 мг/сут-120 мг/сут, анксиолитиков- бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 0,5 мг/сут, глюкокортикостероидов - преднизолон 15-30 мг/сут с последующим переходом на парентеральное введение гидрокортизона в день операции, антигистаминных препаратов – хлорпирамин 20 мг/мл 1р/сут в/м. 7 пациентам (53,84%) были проведены по три операции неселективного непрерывного плазмафереза. Медиана длительности подготовки перед операцией – 14 дней (Q1=13; Q3=15).

В третьей группе предоперационную подготовку пациентов с лейкопенией (16 -23,2%), в т.ч. агранулоцитозом проводили совместно с гематологами и включали в программу лечения: прием бета-адреноблокаторов – пропранолол 20 мг/сут - 120 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут, анксиолитиков – бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 0,5 мг/сут, глюкокортикостероидов – преднизолон 20-30 мг/сут с последующим переходом

на парентеральное введение гидрокортизона в день операции. Также 3 (18,75%) пациентам были проведены по две операции неселективного непрерывного плазмафереза. Медиана длительности предоперационной подготовки – 12 дней (Q1=10,5; Q3=17,5).

Наиболее часто непереносимость тиреотропных препаратов встречалась в группе пациентов (29 - 42,02%) с патологией печени при токсических гепатитах с синдромом цитолиза, холестаза. Пациентов готовили к операции при активном участии гастроэнтерологов: прием бета-адреноблокаторов – пропранолол 30 мг/сут-120 мг/сут, атенолол 50 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, метопролол 50 мг/сут; анксиолитиков – бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 0,5 мг/сут; глюкокортикостероидов - преднизолон 15-40 мг/сут с последующим переходом на парентеральное введение гидрокортизона в день операции; антигистаминных препаратов – хлорпирамин 20 мг/мл 1р/сут в/м; гепатопротекторов – урсодезоксихолевая кислота 750 мг/сут., ремаксол. 10 пациентам (34,5%) были проведены по 2-3 операции неселективного непрерывного плазмафереза. Следует отметить, что процедура плазмафереза была проведена 20 пациентам (28,9%), имеющим непереносимость тиреостатиков. Медиана длительности предоперационной подготовки составила 12 дней (Q1=10; Q3=15). Достоверность различий между всеми исследуемыми группами по количеству дней выявлено не было.

Оперативные вмешательства всем пациентам были произведены сразу же после завершения программы предоперационной подготовки и решения консилиума специалистов: анестезиолога, эндокринолога, хирурга, кардиолога, гастроэнтеролога, аллерголога, гематолога. Практически во всех наблюдениях произведено тотальное удаление щитовидной железы. Летальный исход, обусловленный тромбоэмболией легочной артерии наблюдался в 1 случае (1,45%) у пациентки 1 группы. За 3 недели до выполнения тиреоидэктомии, пациентка была оперирована по поводу тромбоза подколенной артерии с хорошим исходом. Учитывая наличие у нее значительного увеличения объема одной из долей щитовидной железы, вызывающей компрессионный синдром, эпизодические, кратковременные нарушения дыхания было принято решение о ранней операции.

Заключение. Согласно представленному материалу, наиболее часто проявления непереносимости тиреотропных препаратов наблюдаются у пациентов с различными заболеваниями печени, требующих проведения длительной интенсивной консервативной терапии с использованием методов экстракорпоральной детоксикации. Вместе с тем, в связи с опасностью развития печеночной недостаточности у пациентов данной группы с незавершенным тиреотоксикозом, считаем целесообразным выполнение более раннего оперативного вмешательства под прикрытием качественной интенсивной терапии. У пациентов с непереносимостью тиреотропных препаратов методом выбора является проведение тотальной тиреоидэктомии.

Проведенный анализ клинического материала показал актуальность и сложность данной проблемы, заключающейся в установлении причин развития непереносимости тиреостатической терапии у пациентов с болезнью Грейвса, разработке и внедрении оптимальных вариантов комплексного лечения с обя-

зательным участием смежных специалистов, выборе адекватных методов оперативных вмешательств, способствующих получению благоприятных ближайших и отдаленных результатов лечения, высокого уровня качества жизни пациентов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Литература / References.

1. Валева Ф.В., Красильников Д.М., Бареева Л.Т., Шакуло А.В. Осложнения тиреостатической терапии при болезни Грейвса // Практическая медицина. - 2021. - Т. 19, вып. 6. - С. 6-9. [Valeeva FV, Krasil'nikov DM, Bareeva LT, Shakulo AV. Oslozhneniya tireostaticeskoy terapii pri bolezni Grejvsa [Complications of thyrostatic treatment of Graves' disease]. Prakticheskaya medicina [Practical medicine]. 2021; 19 (6): 6-9. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-6-9
2. Okamura K, Sato K, Fujikawa M, et al. Remission after potassium iodide therapy in patients with Graves' hyperthyroidism exhibiting thionamide-associated side effects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014; 99(11): 3995-4002. DOI: 10.1210/jc.2013-4466
3. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of clinical endocrinologists. Endocr. Pract. 2011; 17 (3): 65. DOI: 10.1089/thy.2010.0417
4. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 года // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. - 2020. - №16 (1). - С. 4-20. [Fadeev VV. Po materialam klinicheskikh rekomendacij Evropejskoj Tiroidnoj Associacii po diagnostike i lecheniyu tireotoksikoza pri bolezni Grejvsa 2018 goda [Based on the clinical guidelines of the European Thyroid Association for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in Graves' disease 2018]. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya [Clinical and experimental thyroidology]. 2020; 16 (1): 4-20. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/ket12474
5. Паньков В.И. Тиреостатические препараты в терапии диффузного токсического зоба // Международный эндокринологический журнал. - 2013. - №3 (51). - С. 10-16. [Pan'kov VI. Tireostaticheskie preparaty v terapii diffuznogo toksicheskogo zoba [Thyrostatic drugs in the treatment of diffuse toxic goiter]. Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal [International Journal of Endocrinology]. 2013; 3 (51): 10-16. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tireostaticheskie-preparaty-v-terapii-diffuznogo-toksicheskogo-zoba>
6. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Болезнь Грейвса - нерешенные вопросы в лечении // Доктор.Ру. - 2014. - №8 (96), Ч. II. - С.49-53. [Petunina NA, Trukhina LV, Martirosyan NS. Bolezn' Grejvsa - nereshennyye voprosy v lechenii [Graves' disease — unresolved issues in treatment]. Doktor.Ru [Doctor.Ru]. 2014; 8 (96), part II: 49-53. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl200854336-42
7. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом // М-во здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) - М., 2014. - 25 с. [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tireotoksikoza s diffuznym zobom (diffuznyy toksicheskij zob, bolezni' Grejvsa — Bazedova), uzlovyim / mnogouzlovyim zobom; Rossijskaya associaciya endokrinologov [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (diffuse toxic goiter, Graves-Basedow disease), nodular / multinodular goiter; Russian Association of Endocrinologists]. Moskva [Moscow]. 2014; 25p. (In Russ.)]. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr270_tireotoksikoz_s_diffuznym_zobom.pdf
8. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. Ther. Clin. Risk Manag. 2010; 6: 29-40. DOI: 10.2147/tcrm.s5229
9. Cooper DS. Antithyroid drugs. New England Journal of Medicine. 2005; 352 (9): 905-917. DOI: 10.1056/NEJMra042972
10. Braverman LE, Utiger RD. The thyroid: a fundamental and clinical text. 10th ed. Phyladelphia: Lippincott, Williams, Wilkins. 2012; 915 p.
11. Боброва Е.И., Виноградская О.И., Губернаторова Е.Е. и др. Агранулоцитоз, индуцированный приемом тиреостатиков // Терапия. - 2020. - Т. 6, вып. 8 (42). - С. 162-167. [Bobrova EI, Vinogradskaya OI, Gubernatorova EE, et al. Agranulocitoz, inducirovannyj priemom tireostatikov [Agranulocytosis induced by the intake of thyreostatics]. Terapiya [Therapy]. 2020; 6 (8 (42)): 162-167. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.8.162-167
12. Boxer LA. How to approach neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012, 1: 174-182. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.174
13. Мойсиева О.М., Мурадов Э.А. Клинический случай вторичного агранулоцитоза на фоне тиреостатической терапии при болезни Грейвса-Базедова // Университетская медицина Урала. - 2019. - №1. - С. 89-91. [Moysieva OM, Muradov EA. Klinicheskij sluchaj vtorichnogo agranulocitosa na fone tireostaticeskoy terapii pri bolezni Grejvsa-Bazedova [A clinical case of secondary agranulocytosis against the background of thyreostatic therapy in Graves' — Basedow's disease]. Universitetskaya meditsina Urala [University Medicine of the Urals]. 2019; 1: 89-91 (In Russ.)]. URL: https://www.tyumsmu.ru/upload/iblock/99b/UMU-2019_1-_t.5_-16_.pdf
14. Yang J, Zhu YJ, Zhong J, et al. Characteristics of anti-thyroid drug-induced agranulocytosis in patients with hyperthyroidism: a retrospective analysis of 114 cases in a single institution in China involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years. Thyroid. 2016; 26 (5): 627-33. DOI: 10.1089/thy.2015.0439
15. Sheng WH, Hung CC, Chen YC, et al. Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. QJM. 1999; 92 (8): 455-61. DOI: 10.1093/qjmed/92.8.455

16. Петунина, Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Болезнь Грейвса: современный взгляд на вопросы лечения // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. - 2011. - №3. - С. 24-28. [Petunina NA, Trukhina LV, Martirosyan NS. Bolezn' Grejvsa: sovremennyy vzglyad na voprosy lecheniya [Graves' disease: a modern perspective on treatment issues]. Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya [Effective Pharmacotherapy. Endocrinology]. 2011; 3: 24-28. (In Russ.)]. URL: https://umedp.ru/articles/bolezn_greyvsa_sovremennyy_vzglyad_na_voprosy_lecheniya.html
17. de Campos Mazo DF, de Vasconcelos GB, Pereira MA, et al. Clinical spectrum and therapeutic approach to hepatocellular injury in patients with hyperthyroidism. Clin Exp Gastroenterol. 2013; 6 (1): 9-17. DOI: 10.2147/CEG.S39358
18. Wang MT, Lee WJ, Huang TY, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78 (3): 619-629. DOI: 10.1111/bcp.12336
19. Пикулев Д.В., Клеменов А.В. Тиреотоксический гепатит // Проблемы эндокринологии. - 2017. - №63 (1). - С.46-50. [Pikulev DV, Klemenov AV. Tireotoksicheskij gepatit [Thyrototoxic hepatitis]. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2017; 63 (1): 46-50. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201763146-50
20. Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by graves' disease and painless thyroiditis. Thyroid. 2008; 18 (3): 283-287. DOI: 10.1089/thy.2007.0189
21. Breidert M, Offensperger S, Blum HE, et al. Weight loss and severe jaundice in a patient with hyperthyroidism. Z Gastroenterol. 2011; 49 (9): 1267-1269. DOI: 10.1055/s-0029-1246059
22. Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013; 27 (4): 553-563. DOI: 10.1055/s-0029-1246059
23. Хлынова О.В., Гирфанова Л.Г. Клинический случай тиреотоксического гепатита // Доказательная гастроэнтерология. - 2020. - Т.9, вып. 3.- С. 73-76. [Khlynova OV, Girfanova LG. Klinicheskij sluchaj tireotoksicheskogo gepatita [Clinical case of thyrotoxic hepatitis]. Dokazatel'naya gastroenterologiya [Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology]. 2020; 9 (3): 73-76. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2020903173
24. Kankara CR, Browne D. Role of plasmapheresis in rapid preoperative stabilization of severe Grave's thyrotoxicosis. Endocrine Abstracts. 2012; 28: 58. URL: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0028/ea0028p58>
25. Вилков А.В., Давыдкин В.И., Голубев А.Г., и др. Оценка эффективности немедикаментозных методов в лечении больных диффузным токсическим зобом // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2019. - №6. - С. 140-144. [Vilkov AV, Davydkin VI, Golubev AG, et al. Ocenka effektivnosti nemedikamentoznyh metodov v lechenii bol'nyh diffuznym toksicheskim zobom [Evaluation of the effectiveness of non-drug methods in the treatment of patients with diffuse toxic goiter]. Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki [Modern Science: Actual problems of theory and practice]. 2019; 6: 140-144. (In Russ.)]. URL: <http://www.nauteh-journal.ru/index.php/3/2019/№06/edef2d04-6a26-4517-aa4b-13b59712112d>
26. Almeida RF, Comarella AP, Silveira MB, et al. Plasmapheresis before thyroidectomy in a patient with thyrotoxicosis and hepatotoxicity by propylthiouracil: case report. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2013; 57 (4): 322-326. DOI: 10.1590/s0004-27302013000400008
27. Miljić D, Stojanović M, Ješić R, et al. Role of plasma exchange in autoimmune hyperthyroidism complicated by severe tiamazol-induced cholestatic jaundice. Transfusion and Apheresis Science. 2013; 49 (2): 354-356. DOI: 10.1016/j.transci.2013.05.007
28. Min SH, Phung A, Oh TJ, et al. Therapeutic Plasmapheresis Enabling Radioactive Iodine Treatment in a Patient with Thyrotoxicosis. Journal of Korean Medical Science. 2015; 30 (10): 1531-1534. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.10.1531