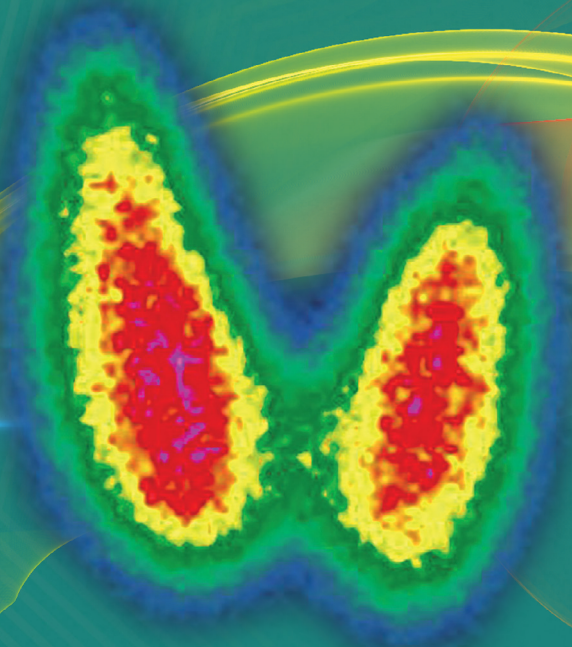


Научно-практический медицинский журнал

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ



Clinical and
experimental
thyroidology

TOM 19
2023
№2



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

**«КЛИНИЧЕСКАЯ и ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ТИРЕОИДОЛОГИЯ»:**

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Клиническая и экспериментальная тиреология

Том 19, №2

Апрель-Июнь

2023

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2021

0,898

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: Россия, 117292, Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: https://www.cet-endojournals.ru/

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Н.П. Тарасова

Сдано в набор 05.03.2024 г.
Подписано в печать 05.04.2024 г.
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-61848
от 18.05.2015

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий, в которых
должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ

МОРГУНОВА Т.Б.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва)
БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва)
ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва)
ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., профессор (Нью-Йорк, США)
ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., профессор (С.-Петербург)
ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
МАЛИЕВСКИЙ О.А., д.м.н., профессор (Уфа)
ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва)
ПОЛЯКОВ В.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва)
СВИРИДЕНКО Н.Ю., д.м.н., профессор (Москва)
ТАРАНУШЕНКО Т.Е., д.м.н., профессор (Красноярск)
ТРОШИНА Е.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

**«CLINICAL AND EXPERIMENTAL
THYROIDOLOGY»:**
Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION
Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2021

0.898

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ulianova str., 117292,
Moscow, Russia

E-mail: ket@endojournals.ru

WEB: <https://www.cet-endojournals.ru/>

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Clinical and Experimental Thyroidology

Vol. 19 Issue 2 April-June 2023

**QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL
JOURNAL**

EDITOR-IN-CHIEF

MEL'NICHENKO G.A.,

MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

FADEYEV V.V.,

MD, PhD, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

MORGUNOVA T.B., MD, PhD

EDITORIAL BOARD

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD (Moscow, Russia)

BELTSEVICH D.G., MD, PhD (Moscow, Russia)

VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERASIMOV G.A., MD, PhD (New-York, USA)

GRINEVA E.N., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

DEDOV I.I., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

MALIYEVSKIY O.A., MD, PhD (Ufa, Russia)

PETERKOVA V.A., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

PETUNINA N.A., MD, PhD (Moscow, Russia)

RUMYANTSEV P.O., MD, PhD (Moscow, Russia)

POLYAKOV V.G., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

SVIRIDENKO N.YU., MD, PhD (Moscow, Russia)

TARANUSHENKO T.E., MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

TROSHINA E.A., MD, PhD, Corresponding member of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОБЗОРЫ		REVIEWS	
М.В. Рейнберг, А.В. Кияев, Р.А. Черников, И.В. Вересенко, К.Ю. Слащук ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	4	Reinberg M.V., Kiyaev A.V., Chernikov R.A., Veresenko I.V., Slashchuk K.Y. DYNAMIC OBSERVATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS FOLLOWING MANAGEMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER	
И.М. Беловалова, Е.С. Шугурова, М.О. Корчагина, Т.Н. Борхоева, М.С. Шеремета ТАБАКОКУРЕНИЕ, ЭЛЕКТРОННЫЕ СИГАРЕТЫ И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА: РИСКИ РАЗВИТИЯ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ	11	Belovalova I.M., Shugurova E.S., Korchagina M.O., Borkhoeva T.N., Sheremeta M.S. TOBACCO SMOKING, E-CIGARETTE AND THYROID: WHAT ARE THE RISKS OF THYROID DISORDERS	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT	
Н.Ф. Нуралиева, А.А. Лавренюк, А.С. Галеев, М.Ю. Юкина, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина ПОЗДНЯЯ МАНИФЕСТАЦИЯ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА 1 ТИПА ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ	18	Nuralieva N.F., Lavreniuk A.A., Galeev A.S., Yukina M.Y., Platonova N.M., Troshina E.A. LATE MANIFESTATION OF AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1 WITH HYPOPARATHYROIDISM AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS	

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© М.В. Рейнберг^{1*}, А.В. Кияев², Р.А. Черников³, И.В. Вересенко², К.Ю. Слещук¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является одной из самых распространенных патологий среди злокачественных новообразований эндокринной системы с прогрессивным увеличением заболеваемости за последние десятилетия. В структуре ДРЩЖ заболеваемость в детской возрастной группе встречается относительно редко и обладает превосходными прогнозами в контексте опухоли-специфической выживаемости. Тем не менее преобладание у детей более распространенных форм заболевания и частота рецидивов ставит перед междисциплинарной командой вопросы о выборе оптимальной тактики ведения таких пациентов, с акцентом не на радикальное излечение от заболевания, но с сохранением и поддержанием качества жизни. Согласно данным мировой практики, факт наличия онкологического заболевания, вариабельность уровня тиреоидных гормонов в связи с необходимостью супрессивной терапии либо проведения диагностических исследований в условиях индуцированного гипотиреоза может отражаться на качестве жизни в виде увеличения частоты тревожных и депрессивных симптомов у детей и их родителей, когнитивного и физического функционирования. Перечисленные симптомы могут аггравировать на фоне гипотиреоза и непосредственно коррелировать с уровнем ТТГ. С целью поддержания качества жизни в период динамического наблюдения и рестратификации групп риска с определением показаний к радиойодтерапии нами был предложен метод редуцированных доз в качестве альтернативы отмене тиреоидных гормонов для оценки стимулированного тиреоглобулина при достижении порогового уровня ТТГ >30 мМЕ/л. В статье описана серия из двух пациентов с положительным опытом применения метода в виде отсутствия гипотиреоз-характерных жалоб, с сохранением свободных фракций тиреоидных гормонов, с достижением адекватного целевого уровня ТТГ и информативными показателями опухолевых маркеров. Результаты исследования подчеркивают важность индивидуального подхода к тактике ведения детей с ДРЩЖ, показывают потенциальную эффективность метода редуцированных доз в поддержании качества жизни этих пациентов. Дальнейшие исследования и клинические наблюдения необходимы для более глубокого понимания применимости данного метода и его влияния на долгосрочные результаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дифференцированный рак щитовидной железы; дети; метод редуцированных доз левотироксина; стимулированный тиреоглобулин; динамическое наблюдение.

DYNAMIC OBSERVATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS FOLLOWING MANAGEMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER

© Maria V. Reinberg^{1*}, Aleksei V. Kiyaev², Roman A. Chernikov³, Irina V. Veresenko², Konstantin Yu. Slashchuk¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³Saint Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russia

Differentiated thyroid cancer (DTC) is one of the most common malignancies within the endocrine system, with a progressively increasing incidence over recent decades. In the structure of DTC, occurrence in the pediatric age group is relatively rare and is associated with excellent prognoses in terms of disease-specific survival. However, the prevalence of advanced disease in children and the frequency of recurrences present interdisciplinary teams with questions regarding the optimal management approach for such patients, focusing not on achieving disease eradication but preserving and maintaining quality of life. Notably, the presence of oncological pathology, coupled with fluctuations in thyroid hormone levels due to therapeutic interventions, underscores the importance of maintaining psychological and physiological well-being that are affected by the increased frequency of anxiety and depressive symptoms in children and their parents, as well as cognitive and physical functioning. These symptoms may exacerbate against the backdrop of hypothyroidism and directly correlate with TSH levels. To maintain quality of life during the period of dynamic observation and risk group re-stratification, we proposed a method of reduced thyroid hormone doses as an alternative to discontinuing thyroid hormones to assess stimulated thyroglobulin when reaching a threshold TSH level >30 mIU/L. The method was implemented in 2 pediatric patients,

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



showing positive outcomes in terms of absence of hypothyroidism-related complaints, preservation of free thyroid hormone fractions, achievement of adequate target TSH levels, and informative tumor marker indicators. The results of our study underscore the importance of an individualized approach to the management of children with DTC and demonstrate the potential effectiveness of the reduced dose method in maintaining the quality of life of these patients. Further research and clinical observations are necessary for a deeper understanding of the applicability of this method and its impact on long-term outcomes.

KEYWORDS: *differentiated thyroid cancer; children; reduced doses of levothyroxine method; stimulated thyroglobulin; dynamic observation.*

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет группу орфанных патологий в структуре заболеваний эндокринных органов в педиатрической группе, занимая второе место после Ходжкинской лимфомы [1–3]. Тем не менее, согласно мировой статистике, за последние десятилетия заболеваемость РЩЖ у детей и подростков увеличилась как минимум двукратно и продолжает расти [4]. По данным на 2021 г., в России заболеваемость составила 0,41 на 100 000 человек в возрасте 0–17 лет, с приростом на 40% за год [2]. Удельный вес заболеваемости РЩЖ отличается более высокими показателями у подростков (15–19 лет), составляя 11,8%, среди детей наибольший процент приходится на возрастную группу 10–14 лет, где составляет 6,25% [1, 2].

Аналогично структуре РЩЖ у взрослых пациентов, в педиатрической группе преобладает дифференцированная форма рака (ДРЩЖ) с преимущественным гистологическим типом в виде папиллярного, реже — фолликулярного и онкоцитарного вариантов [5, 6]. Отличием является частая встречаемость более агрессивного течения патологии, для которого характерно преобладание экстраклеточной инвазии в прилежащие ткани щитовидной железы (ШЖ), более высокой распространенности первичной опухоли согласно TNM-классификации, локорегионарного и отдаленного метастазирования, радиоодорезистентности (РЙР) [7–9].

Однако 10- и 30-летняя общая выживаемость, несмотря на более агрессивные клинико-патологические характеристики опухоли, достигает более 90% [10, 11]. Принимая во внимание благоприятное течение ДРЩЖ, основным подходом к ведению таких пациентов, помимо хирургического лечения и рассмотрения последующей возможности проведения радиоiodтерапии, является динамическое наблюдение с контролем лабораторных и инструментальных показателей, периодичность которых определяется в индивидуальном порядке. В процессе активного наблюдения эндокринный статус пациента может неоднократно меняться с индуцированного тиреотоксикоза (ввиду супрессии ТТГ с терапевтической целью) на транзиторный ятрогенный гипотиреоз (вследствие необходимости оценки стимулированных показателей тиреоглобулина (ТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ)).

В статье мы рассмотрим общую тактику ведения педиатрических пациентов с ДРЩЖ, влияние врачебных решений на качество жизни пациентов и предложим способ модификации диагностического алгоритма с помощью применения редуцированных доз левотироксина натрия (ЛТ4) как способ оценки ТТГ-стимулированного уровня ТГ.

АЛГОРИТМ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЕКТОМИИ

Важным этапом в наблюдении пациентов после тиреоидэктомии является стратификация группы риска рецидива, которая делится на послеоперационную и динамическую [12]. Основываясь на рекомендациях экспертных российских и зарубежных сообществ, возможно классифицировать пациентов на 3 группы, согласно данным гистологического исследования и на основании лабораторных параметров, оцениваемых через 3 месяца после хирургического лечения.

К низкой группе риска относятся пациенты с pT1a-T2 размером опухоли, неагрессивным гистотипом, отсутствием сосудистой и экстраклеточной инвазии, с N0 или N1a с пораженными лимфоузлами в количестве менее 5, размером <0,2 см. Лабораторно низкому риску соответствует нестимулированный уровень ТГ <0,2 нг/мл.

К промежуточной группе риска относятся пациенты с одним из признаков: размер узла первичной опухоли >4 см, сосудистая инвазия при папиллярном РЩЖ, макроскопически минимальное экстраклеточное распространение, агрессивный гистологический вариант, положительный край резекции, cN1 или pN1 при поражении >5 лимфатических узлов, макрометастазы (размером <3 см в наибольшем измерении), уровень нестимулированного ТГ — менее 1 нг/мл (стимулированный — менее 10 нг/мл).

К высокой группе риска относятся пациенты с наличием одного из следующих признаков: резидуальная опухоль; pN1 с любым метастатическим лимфатическим узлом размером >3 см в наибольшем измерении; макроскопическая экстраклеточная инвазия; широко инвазивный фолликулярный рак (>4 очагов); подозрение на отдаленные метастазы; уровень нестимулированного ТГ — более 1 нг/мл (стимулированный — более 10 нг/мл).

В процессе динамической стратификации клиницист может получить данные, свидетельствующие о ремиссии заболевания, биохимическом рецидиве, структурном рецидиве либо неопределенном опухолевом статусе [13, 14].

Тактика динамического наблюдения, как уже говорилось, основывается на определении ТГ, АТ к ТГ, ТТГ, по показаниям — выполнение УЗИ ложа ЩЖ и лимфатических узлов шеи, КТ органов грудной клетки, диагностической скинтиграфии всего тела (дСВТ) с радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) I-¹²³/I-¹³¹. Периодичность наблюдения также индивидуальна: в среднем пациентам низкого риска рекомендовано продолжить оценку опухолевых маркеров 1 раз в 6–12 месяцев при стабильном течении заболевания, проведение визуализирующих исследований — по показаниям. Пациентам промежуточного риска — 1 раз в 3–6 месяцев.

При стабильном течении заболевания возможно придерживаться указанных временных интервалов, однако при сохранении роста лабораторных показателей, неопределенного опухолевого статуса, биохимического рецидива либо при подозрении на структурный рецидив возможно рассмотреть укорочение периода наблюдения и вопрос о проведении дСВТ с РФЛП I-¹²³/I-¹³¹. Отдельному вниманию подлежат пациенты высокого риска, в том числе после неоднократных курсов радиойодтерапии (РЙТ), в том числе резистентные к РЙТ, которым в ряде случаев целесообразно сократить время оценки опухолевых маркеров в динамике до 3-месячного интервала. Таким пациентам гораздо чаще будет требоваться проведение визуализирующих исследований, в том числе дСВТ с РФЛП I-¹²³/I-¹³¹ на фоне стимуляции ТТГ.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Известно, что качество жизни пациентов, которые прошли хирургическое лечение по поводу ДРЩЖ, заметно снижено по сравнению со здоровой популяцией, что связано как с вторичными осложнениями после операционного вмешательства, так и с фактом наличия онкологического заболевания [15–17]. Среди наиболее значимых доменов жизни в исследованиях на взрослой популяции наиболее подверженным изменениям были социальная, финансовая, психоэмоциональная сферы, физическое состояние и соматическое здоровье [18–20]. В особенности у пациентов с ДРЩЖ чаще встречались признаки депрессивного расстройства, тревожности, тиреоид-специфические жалобы, а также такие неспецифические жалобы, как слабость, повышенная утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке и более быстрое умственное утомление [18, 21]. Так, в исследовании Dionisi-Vici M. и др. на выборке из 73 человек в 67,1% случаях сообщалось о наличии эмоциональных проблем (депрессия, страх, нервозность, апатия, переживания и страх за потерю интереса к их привычной / обыденной активности) [21]. Tagay S. и соавт. сообщают о превалировании тревожного расстройства (62,5%) над симптомами депрессии у пациентов в состоянии транзитного гипотиреоза [22]. Сниженное качество жизни отмечалось в том числе и у пациентов, находящихся в ремиссии, без признаков рецидивирующего течения заболевания [23], при этом даже спустя годы наблюдения у некоторых пациентов могут сохраняться те или иные жалобы, приводя к ухудшению общего состояния [24].

В отличие от старшей возрастной группы, количество исследований, направленных на оценку качества жизни среди детей и подростков, немногочисленно, однако также сообщается о тенденции к ее снижению по сравнению со здоровыми детьми [25]. Nies M. и соавт. изучили качество жизни пациентов, которым диагноз «ДРЩЖ» был установлен в детском возрасте, спустя в среднем 17 лет наблюдения. Несмотря на нормализацию большинства аспектов жизни, пациенты все еще отмечали наличие физических проблем, снижение социального взаимодействия в связи с последним и повышенную психическую утомляемость [24]. Сохранение проблем с физической активностью продемонстрировано и в других

работах [20, 26]. В исследовании Oren A. и соавт. общее качество жизни пациентов с ДРЩЖ не отличалось от такового у участников контрольной группы, однако при анализе отдельных показателей уровень социальной тревожности повышался у подростков с более высоким уровнем ТТГ [27]. Другие исследователи показали, что как повышение, так и супрессия ТТГ может влиять на уровень тревожного расстройства пациентов [22].

ВЛИЯНИЕ ТРАНЗИТОРНОГО ГИПОТИРЕОЗА НА ИЗМЕНЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Как упоминалось ранее, можно отметить более частую распространенность исходно-распространенных форм заболевания, больший процент РЙТ пациентов, что требует значимо более частого проведения динамического мониторинга. В рамках динамического обследования большую информативность будет иметь оценка стимулированных показателей ТГ, АТ к ТГ, дСВТ в индивидуальном порядке. С целью стимуляции ТТГ и его достижения >30 мМЕ/л, как правило, требуется отмена тиреоидных гормонов либо введение тиреотропина-альфа (off-label у детей) с развитием ятрогенного гипотиреоза. В таком случае гипотиреоз будет ассоциирован с развитием определенных нежелательных явлений, в патогенетическом развитии которых задействованы практически все органы и системы органов. Как правило, наиболее частые симптомы — это зябкость, отсутствие сил, нарушение сна, сухость кожи т.д. [22]. Во взрослой группе пациентов может наблюдаться отягощение хронических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, нарушение липидного обмена, психомоторного состояния, — через различные опосредованные механизмы [28–31]. Безусловно, в педиатрии встречаемость серьезной сопутствующей патологии, способной негативно повлиять на организм за период гипотиреоидного состояния, встречается намного реже. К тому же, в связи с более лабильными процессами физиологической регуляции гипоталамо-гипофизарной оси, прирост ТТГ в ответ на отмену ЛТ4 является более быстрым по сравнению со взрослыми пациентами, что в среднем требует около двух недель отмены тиреоидных гормонов. Однако имеются исследования, свидетельствующие о вероятной ассоциации гипотиреоза у детей с ухудшением показателей липидного профиля, прироста печеночных ферментов, креатинина, увеличением висцерального жира, что должно быть принято во внимание в индивидуальном порядке [32–35]. Вероятно, потенцирование нежелательных явлений и снижение качества жизни связано как с длительностью, так и с выраженностью гипотиреоза [36]. В исследовании Habib A. и др. на 847 пациентах возрастом от 2 до 18 лет сообщалось об отсутствии статистически значимого изменения показателей липидного профиля при субклиническом гипотиреозе [36]. Отдельное внимание стоит уделить снижению когнитивных функций, в том числе внимания, памяти, скорости реакции в ответ на повышение уровня ТТГ [37–39], что может влиять как на социальное взаимодействие, так и на школьную успеваемость. Нельзя не упомянуть о разобщении в привычном укладе родителей/опекунов детей с ДРЩЖ, которые, по данным немногочисленных исследований, также испытывают стресс от наличия онкологического заболевания у ребенка [40, 41].

МЕТОД РЕДУЦИРОВАННЫХ ДОЗ КАК СПОСОБ СОХРАНЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Принимая во внимания все факторы, способные повлиять на ухудшение течения заболевания, а также частую взаимосвязь отрицательной динамики качества жизни у пациентов педиатрической группы и их родителей, нами был предложен и опробован метод редуцированных доз в аспекте динамического мониторинга пациентов после хирургического лечения по поводу ДРЩЖ. Метод заключается в снижении заместительной дозы ЛТ4 на неполную заместительную, вычисляемую в среднем как 0,8–1,0 мкг/кг препарата в сутки. Контроль уровня ТТГ проводится через 4 недели, и в случае недостижения целевых показателей (>30 мМЕ/л) снижается дополнительно на 12 мкг. Продолжение приема ЛТ4, во-первых, повышает комплаентность пациента и систематизирует к постоянному режиму приема препарата, что особенно важно для педиатрической группы. Во-вторых, сниженная доза позволяет удерживать свободные фракции гормонов на оптимальном уровне, при достижении адекватной стимуляции ТТГ и сопоставимо эффективной оценке показателей стимулированного ТГ, АТ к ТГ в сравнении с полной отменой препаратов. В клинической практике подобная работа была проведена в качестве подготовки пациентов взрослой группы к проведению РИТ [42]. Однако данных о прогностической ценности метода у детей и подростков как способа подготовки к РИТ или диагностической сцинтиграфии нет, что может потребовать дальнейшей оценки.

Далее представлены данные двух пациентов (табл. 1, 2) в возрасте 8 и 16 лет на момент операции с ДРЩЖ. Пациентам была выполнена тиреоидэктомия с различным объемом лимфодиссекции, исходно стратифицированы как низкий и промежуточный риски рецидива соответственно, согласно федеральным клиническим рекомендациям. Максимальный период наблюдения составил 72 месяца.

Пациент №1 в возрасте 15 лет был прооперирован в июне 2017 г. в объеме тиреоидэктомии по поводу

ПРЩЖ. По результатам гистологического исследования: ПРЩЖ, мультифокальный тип роста, с доминантным узлом максимально до 1,5 см, типичного строения, с инвазией капсулы железы более 500 мкм; узла в перешейке 0,3 см, наличием немногочисленных рассеянных псаммомных телец. Признаков инвазии кровеносных сосудов, лимфоваскулярной или периневральной инвазии нет (pT1b(m)NxM0, стадия I). Поражение лимфатических узлов не поддавалось оценке ввиду объема оперативного вмешательства (без профилактической центральной лимфодиссекции).

Далее проведено 5 точек контроля с 2017 по 2023 гг. с интервалом 1 раз в месяц в течение трех месяцев, далее — по необходимости, с эффективным повышением ТТГ во всех случаях на фоне применения метода редуцированных доз (уменьшение дозы до 1 мкг/кг на 4 недели для оценки стимулированного ТГ). В период между редуциацией дозы ЛТ4 пациент принимал препарат в заместительной дозе 100–112 мкг/сутки.

На фоне нерегулярного приема заместительной дозы ЛТ4 при последнем контроле уровень ТТГ составил 13,97 мМЕ/л, с повышением ТГ до 7,18 нг/мл и увеличением остаточной ткани в ложе ЩЖ до 13 мм (+8 мм от начала наблюдения). Учитывая отсутствие данных за структурный рецидив (на протяжении 6 лет наблюдения, по данным КТ ОГК, участок фиброза — 3 мм без динамики, отсутствие измененных лимфатических узлов на УЗИ шеи), можно предположить, что рост остаточной ткани соответствует уровню ТГ. Учитывая незначительную динамику как стимулированного, так и нестимулированного ТГ в течение 6 лет, мы полагаем, что нет необходимости в проведении РИТ остаточной ткани ЩЖ абляционной активностью I-131. При нарастании уровня ТГ возможно проведение диагностической сцинтиграфии всего тела с решением вопроса о РИТ.

Из всей выборки нами намеренно представлен пациент с низкой компетентностью к гормонозаместительной терапии, что может сказываться на низкой презентабельности метода. Тем не менее, учитывая все препятствующие факторы, нам удалось выстроить индивидуальный

Таблица 1. Динамика показателей пациента №1

Точка контроля	Доза ЛТ4, мкг	ТТГ, мМЕ/л	свТ4 (10–23 ммоль/л)	ТГ, нг/мл	АТ к ТГ	Визуализирующие методы
1 (2017 г.)	50	30,0	18,8	1,57	норма	КТ: очаг фиброза 3 мм
2 (2017 г.)	50	33,6	12,8	5,17	норма	-
2017 г.*	100	0,22	16,9	0,82	норма	-
3 (2017 г.)	50 (н.**)	113,6	9,41	7,24	норма	УЗИ (остаточная ткань в ложе до 5 мм)
4 (2018 г.)	50	26,9	15,9	11,89	норма	УЗИ (в ложе до 7 мм)
2019 г.*	112	1,9	17,7	0,66	норма	-
2020 г.*	100	0,862	19,32	1,44	норма	-
5 (2021 г.)	50	195,1	11,1	33,62	норма	УЗИ (в ложе до 9 мм)
2022 г.*	100 (н.**)	5,6	17,7	2,99	норма	
2023 г.*	112	1,4	17,2	1,84	норма	-
2023 г.*	112 (н.**)	13,97	16,9	7,18	норма	УЗИ (в ложе до 13 мм)

*Динамический контроль опухолевых маркеров проводился на фоне заместительной дозы ЛТ4.

** Нерегулярный прием ЛТ4.

Таблица 2. Динамика показателей пациента №2

Дата	Доза ЛТ4, мкг	ТТГ, мМЕ/л	свТ4 (9–22 пмоль/л)	ТГ, нг/мл	АТ-ТГ	Визуализирующие методы
21.01.22	50	116,6	11,30	1,30	норма	
21.02.22	50	145,3	12,37	1,47	норма	
21.03.22	62,5	107,8	13,87	0,66	норма	УЗИ «-»
08.06.22	100	14,1	17,33	0,07	норма	
24.08.22	125	0,86	-	0,10	норма	
30.11.22	125	0,19	-	0,13	норма	УЗИ «-»
01.03.23	112	1,35	-	0,10	норма	

план ведения такого пациента, с сопоставлением биохимических и структурных данных, что при детальном обсуждении мультидисциплинарной командой привело к более лабильной тактике ведения больного и отказу от проведения радиойодтерапии на момент последнего контрольного наблюдения. Примечательно, что уровень свТ4 на фоне редуцированной дозы ЛТ4 оставался в пределах референса, несмотря на значимое повышение ТТГ (113,6 и 195,1 мМЕ/л). За период наблюдения жалобы, характерные для симптомов гипотиреоза со стороны пациента, также отсутствовали.

Пациент №2, в возрасте 16 лет в декабре 2021 г. проведена тиреоидэктомия, центральная лимфаденэктомия шейная расширенная по поводу ПРЩЖ. Гистологическое исследование: папиллярный рак щитовидной железы, солидный вариант, мультифокальный тип роста с доминантным узлом 2,2 см, с инвазией капсулы доли и распространением псаммомных телец в жировую клетчатку. Диффузный тиреоидит Хашимото. В материале 21 лимфатический узел, в 12 из которых (до 1,7 см) обнаружены метастазы папиллярной карциномы щитовидной железы, многие — с субтотальным вытеснением лимфоидной ткани; фрагмент ткани околощитовидной железы (0,4 см) типичного гистологического строения. pT2(m) pN1a(12/21)M0, стаж наблюдения — 1 год 3 месяца.

В данном случае в течение первых трех месяцев после операции максимальный уровень ТГ составил 1,47 нг/мл, при этом, несмотря на высокие показатели ТТГ (145,3 мМЕ/л), свТ4 находился в референсном диапазоне (12,37 пмоль/л). Данных за структурный рецидив, по данным УЗИ и КТ (дооперационно), не было выявлено. Динамика указанных показателей свидетельствует о радикальности первичного хирургического лечения, следовательно, пациент может быть также рестратифицирован в группу низкого риска и продолжить динамическое наблюдение без дополнительного лечения радиоактивным йодом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамическое наблюдение является неотъемлемой частью алгоритма ведения пациентов с ДРЩЖ. Стандартно применяемая практика в виде отмены ЛТ4 у детей и подростков с целью стимуляции ТТГ по большей части переносится пациентами удовлетворительно, однако все еще сопряжена с некоторыми негативными эффектами, сопровождающимися снижением качества жизни, отрицательным влиянием на социальное функционирование,

в том числе на школьную успеваемость, и активное взаимодействие со сверстниками. Учитывая такие эпидемиологические данные, как наибольшая встречаемость патологии в возрасте 15–19 лет, преобладание в структуре заболеваемости женского пола и в абсолютном большинстве благоприятный онкологический прогноз, на первый план выходит сохранение качества жизни пациента как в период активного наблюдения, так и между контрольными визитами. Важным аспектом является зависимость качества жизни не только от вариабельности гормонального статуса, но также и от назначения «профилактической» терапии радиоактивным йодом, ассоциированной с нежелательными явлениями [43] диагностических обследований, частоты контроля лабораторных и инструментальных показателей без необходимости. В ходе динамического наблюдения и рестратификации выявлено, что использование метода редуцированных доз левотироксина показало обнадеживающие результаты в аспекте поддержания нормальной функции ЩЖ с сохранением оптимальных уровней свТ4, а также в качестве эффективного способа достаточного повышения ТТГ для оценки стимулированного ТГ и определения показаний к радиойодоблазии. Исходя из данных наблюдения, можно предположить целесообразность проведения радиойодтерапии при повышении стимулированного ТГ > 10 нг/мл в первые 3–6 месяцев контроля после хирургического этапа лечения (у пациентов высокого риска рецидива), в остальных случаях, в отсутствие данных за структурный рецидив при УЗИ/КТ, выража маркеров заболевания, более предпочтительным будет динамическое наблюдение. Метод редуцированных доз может стать альтернативой полной отмены левотироксина натрия, в том числе ввиду сравнительно меньшей стимуляции уровня ТТГ, что в том числе может сказываться на отсутствии ТТГ-зависимого влияния на рост остаточной ткани ЩЖ. На данный момент исследование имеет ряд недостатков, в виде небольшой выборки пациентов, отсутствия объективизации оценки качества жизни при помощи валидированных опросников, оценки биохимических показателей и отсутствия опыта применения на пациентах взрослой группы. Мы также не исследовали эффективность метода в качестве подготовки к диагностическим исследованиям (сцинтиграфия всего тела с I^{-131}) и непосредственного лечения радиоактивным йодом. Кроме того, сравнительная сопоставимость и эффективность метода оценивалась ретроспективно по отношению к группе пациентов на полной отмене ЛТ4, без учета их исходного качества жизни, что требует проведения дальнейших проспективных исследований. Следует

отметить, что дальнейшее апробирование метода на пациентах разной возрастной группы должно проводиться в специализированных учреждениях совместно с квалифицированной профильной командой специалистов в области онкоэндокринологии, с обязательным информированием и согласием пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания «Исследование фармакобезопасности тераностических радиофармацевтических лекарственных препаратов с использованием гибридной молекулярной визуализации в диагностике и лечении эндокринных и онкологических заболеваний

в детской и взрослой возрастных группах». Регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 123021000041-6.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Клиническая и экспериментальная тиреоидология».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Prasad PK, Mahajan P, Hawkins DS, et al. Management of pediatric differentiated thyroid cancer: An overview for the pediatric oncologist. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020. e28141. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.28141>
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadovoj. Moskva: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIc radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (In Russ)]
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. National Cancer Institute; Bethesda, MD, USA: 2019
- Christison-Lagay ER, Baertschiger RM, Dinauer C, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: An update from the APSA Cancer Committee. *J Pediatr Surg*. 2020;55(11):2273–2283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.05.003>
- Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):723. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10090723>
- Ajani MA, Omenai SA, Nwadiokwu JJ, Salami AA. Histopathological profile of childhood thyroid carcinoma in Ibadan, Southwestern Nigeria. *Malawi Med J*. 2020;32(4):213–217. doi: <https://doi.org/10.4314/mmj.v32i4.6>
- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25:716–759
- Galuppini F, Vianello F, Censi S, et al. Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age: Genetic and Clinical Scenario. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:552. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00552>
- Tian T, Huang S, Dai H, et al. Radioactive Iodine-Refractory Pulmonary Metastases of Papillary Thyroid Cancer in Children, Adolescents, and Young Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(2):306–314. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac600>
- Waguespack S, Wells S, Ross J, Bleyer A. Thyroid Cancer. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2006
- Christine EC, Ari JW. Pediatric thyroid cancer: Recent developments. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;37(1):101715. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101715>
- Abelleira E, Jerkovich F. Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25:79–93. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09857-7>
- Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации // Современная онкология. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 30–44. [Differentiated thyroid cancer. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):30–44. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200507>
- Bryan RH, Erik KA, Keith CB, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;1–133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- Gamper EM, Wintner LM, Rodrigues M, et al. Persistent quality of life impairments in differentiated thyroid cancer patients: results from a monitoring programme. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1179–1188. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3022-9>
- Kirnap NG, İyidir ÖT, Bozkuş Y, et al. The effect of iatrogenic subclinical hyperthyroidism on anxiety, depression and quality of life in differentiated thyroid carcinoma. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020;50(4):Article 30. doi: <https://doi.org/10.3906/sag-1902-176>
- Helvacı BC, Yalçın MM, Yalçın ŞNG, Arslan E, Altinova AE, Törüner FB. Differentiated thyroid cancer: effect on quality of life, depression, and anxiety. *Hormones (Athens)*. 2023;22(3):367–374. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-023-00449-3>
- Melanie G, Jacqueline C. Thyroid Cancer–Specific Quality of Life and Health-Related Quality of Life in Young Adult Thyroid Cancer Survivors. *Thyroid*. 2016;923–932. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0589>
- Mongelli MN, Giri S, Peipert BJ, et al. Financial burden and quality of life among thyroid cancer survivors. *Surgery*. 2020;167(3):631–637. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.11.014>
- Zeltzer LK, Lu Q, Leisenring W, et al. Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:435–446. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2541>
- Dionisi-Vici M, Fantoni M, Botto R, et al. Distress, anxiety, depression and unmet needs in thyroid cancer survivors: a longitudinal study. *Endocrine*. 2021;74:603–610. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02786-y>
- Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, et al. Health-related Quality of Life, Depression and Anxiety in Thyroid Cancer Patients. *Quality of Life Research*. 2006;15(4):695–703. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-005-3689-7>
- Lee JI, Kim SH, Tan AH, et al. Decreased health-related quality of life in disease-free survivors of differentiated thyroid cancer in Korea. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:101. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-101>
- Nies M, Mariëlle MSK, Huizinga GA, et al. Long-Term Quality of Life in Adult Survivors of Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(4):1218–1226. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2246>
- Perez MN, Halada S, Isaza A, et al. Health-Related Quality of Life at Diagnosis for Pediatric Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(5):e169–e177. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac648>
- Giusti M, Gay S, Conte L, et al. Evaluation of Quality of Life in Patients with Differentiated Thyroid Cancer by Means of the Thyroid-Specific Patient-Reported Outcome Questionnaire: A 5-Year Longitudinal Study. *European Thyroid Journal*. 2020;9(5):247–255. doi: <https://doi.org/10.1159/000501201>
- Oren A, Benoit MA, Murphy A, et al. Quality of Life and Anxiety in Adolescents with Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):E1933–E1937. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1823>

28. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, et al. Hypothyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;8(1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>
29. An YS, Lee J, Kim HK, et al. Effect of withdrawal of thyroid hormones versus administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone on renal function in thyroid cancer patients. *Sci Rep*. 2023;13(1):206. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27455-0>
30. Han YH, Lim ST, Yun KN, et al. Comparison of the Influence on the Liver Function Between Thyroid Hormone Withdrawal and rh-TSH Before High-Dose Radioiodine Therapy in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Nucl Med Mol Imaging*. 2012;46(2):89-94. doi: <https://doi.org/10.1007/s13139-012-0132-1>
31. Göbel A, Heldmann M, Göttlich M, et al. Partial withdrawal of levothyroxine treated disease leads to brain activations and effects on performance in a working memory task: A pilot study. *J Neuroendocrinol*. 2019;31(4):e12707. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.12707>
32. Deng H. Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-analysis and Systematic Review. 2021. PREPRINT (Version 1) available at Research Square. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1023396/v1>
33. Sayari S, Molaei Z, Torabi Z. The relationship between subclinical hypothyroidism and serum levels of uric acid and creatinine in children aged 2-14 years. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(1):38-42. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2018.23.1.38>
34. Patel R, Dave C, Mehta S, et al. Metabolic Impact of Subclinical Hypothyroidism in Obese Children and Adolescents. *Indian J Pediatr*. 2021;88:437-440. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03463-0>
35. Alexander K, Lee SC, Georgiades S, Constantinou C. The «not so good» thyroid cancer: a scoping review on risk factors associated with anxiety, depression and quality of life. *J Med Life*. 2023;16(3):348-371. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0204>
36. Habib A, Habib A. No association between subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):436. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02318-z>
37. Pérez-Lobato R, Ramos R, Arrebola JP, et al. Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age. *European Journal of Endocrinology*. 2015;172:129-139. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0093>
38. Ergür AT, Taner Y, Ata E, et al. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2012;4:21-24. doi: <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.497>
39. Aijaz NJ, Flaherty EM, Preston T, et al. Thyroid-related neurological disorders and complications in children. *Pediatr Neurol*. 2015;52(4):373-382
40. Ingerski LM, Modi AC, Hood KK, et al. Health-related quality of life across pediatric chronic conditions. *J Pediatr*. 2010;156(4):639-644. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.11.008>
41. Mostoufi-Moab S, Barakat LP, Bauer AJ. Quality of Life in Adolescent Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Moving beyond Survival. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):3453-3456. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3070>
42. Rosário PW, Vasconcelos FP, Cardoso LD, et al. Managing thyroid cancer without thyroxine withdrawal. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50(1):91-96. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000100013>
43. Albano D, Bertagna F, Panarotto MB, Giubbini R. Early and late adverse effects of radioiodine for pediatric differentiated thyroid cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(11):10.1002/pbc.26595. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.26595>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рейнберг Мария Валентиновна**, аспирант [Maria V. Reinberg, MD, post-graduate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1632-2197>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: mreinberg911@gmail.com

Кияев Алексей Васильевич, д.м.н., доцент [Aleksei V. Kiyaev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5578-5242>; eLibrary SPIN: 7092-7894; e-mail: thyroend@mail.ru

Черников Роман Анатольевич, д.м.н. [Roman A. Chernikov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; eLibrary SPIN: 7093-1088; e-mail: yaddd@yandex.ru

Вересенко Ирина Валерьевна, ординатор [Irina V. Veresenko, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9765-626X>; e-mail: irinakruf@rambler.ru

Слащук Константин Юрьевич, к.м.н. [Konstantin Yu. Slashchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 31.01.2024. Рукопись одобрена: 25.03.2024. Received: 31.01.2024. Accepted: 25.03.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рейнберг М.В., Кияев А.В., Черников Р.А., Вересенко И.В., Слащук К.Ю. Динамическое наблюдение детей и подростков после лечения дифференцированного рака щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2023. — Т. 19. — №2. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12775>

TO CITE THIS ARTICLE:

Reinberg MV, Kiyaev AV, Chernikov RA, Veresenko IV, Slashchuk KYu. Dynamic Observation in Children and Adolescents Following Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(2):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12775>

ТАБАКОКУРЕНИЕ, ЭЛЕКТРОННЫЕ СИГАРЕТЫ И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА: РИСКИ РАЗВИТИЯ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ



© И.М. Беловалова, Е.С. Шугурова, М.О. Корчагина*, Т.Н. Борхоева, М.С. Шеремета

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Табакокурение — глобальная проблема здравоохранения уже многие годы. Особенно она усугубилась с момента массового производства табачных изделий. Давно не секрет, что табакокурение провоцирует различные заболевания, в том числе эндокринные, и способствует их прогрессированию. В настоящее время известно о роли генетической предрасположенности к развитию тиреоидной патологии и потенциальной роли различных средовых факторов в манифестации заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Наряду с потреблением йода, табакокурение — существенный фактор риска, влияющий на функциональное состояние и объем ЩЖ. С появлением электронных сигарет как альтернативы табачным изделиям возник закономерный вопрос: какое воздействие они оказывают на тиреоидный статус?

Настоящий литературный обзор обобщает современные представления о влиянии курения на ЩЖ, включая его взаимосвязь с изменением функции ЩЖ, развитием и прогрессированием заболеваний ЩЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: никотин; тиоцианат; экстракт сигаретного дыма; табачная продукция; табакокурение; болезнь Грейвса; эндокринная офтальмопатия; аутоиммунный тиреоидит; диффузный нетоксический зоб; рак щитовидной железы; электронные системы доставки никотина.

TOBACCO SMOKING, E-CIGARETTE AND THYROID: WHAT ARE THE RISKS OF THYROID DISORDERS

© Irina M. Belovalova, Ekaterina S. Shugurova, Maria O. Korchagina*, Tuyana N. Borkhoeva, Marina S. Sheremeta

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Tobacco smoking has been a global health problem for many years. It has especially worsened since the mass production of tobacco products. Tobacco smoking provokes various diseases, including endocrine diseases, and contributes to their progression. It is now known about the role of genetic predisposition to the development of thyroid pathology and the potential role of various environmental factors in the manifestation of thyroid diseases. Along with iodine intake, tobacco smoking is a significant risk factor affecting the functional status and volume of the thyroid gland. The introduction of electronic cigarettes as an alternative to tobacco products has raised a legitimate question: what effect do they have on thyroid status? The current literature review highlights current knowledge on the effects of smoking on the thyroid, including its relationship to changes in thyroid function and the development and progression of thyroid disorders.

KEYWORDS: nicotine; thiocyanates; cigarette smoke extract; tobacco products; tobacco smoking; graves' disease; graves' ophthalmopathy; autoimmune thyroiditis; goiter; thyroid neoplasms; electronic nicotine delivery systems.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), потребление табака является одной из ведущих причин смертности (ежегодно более 8 миллионов человек умирают от употребления табака) и инвалидности в мире. Табакокурение представляет существенную угрозу для здоровья населения и несет за собой негативные медицинские, демографические и социально-экономические последствия. Пассивное курение также оказывает неблагоприятное влияние на здоровье — смертность, связанная с пассивным курением, достигает 1,2 миллиона человек ежегодно [1]. В Российской Федерации каждый год от заболеваний, связанных с потреблением табака, погибают от 300 тысяч до 400 тысяч человек [2]. Во всем мире основными причинами смерти среди курильщиков являются респираторные (ХОБЛ), сердечно-сосудистые

(ИБС, ишемический инсульт, геморрагический инсульт) заболевания и злокачественные новообразования [3–8]. Изменение образа жизни с отказом или сокращением табакокурения может снизить заболеваемость и смертность в данной популяции [9].

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) — почти самая часто встречаемая патология эндокринной системы. В их развитии важную роль играют генетическая предрасположенность, средовые, психосоциальные и инфекционные факторы. Все больше доказательств накапливается в отношении того, что табакокурение — один из значимых факторов риска, влияющих на ЩЖ. Кроме того, табакокурение обладает прямым подавляющим действием на гипофиз, угнетая функцию его секреторных клеток [10]. Курение, в том числе пассивное, может приводить к снижению уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и повышению уровней трийодтиронина (Т3)

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



и тироксина (Т4), но в ряде случаев может наблюдаться обратное — повышение ТТГ и снижение уровня йодтиронинов или отсутствие изменений в тиреоидном статусе [11–18]. Противоречивые данные о влиянии табакокурения на тиреоидный статус, скорее всего, обусловлены стажем табакокурения в изучаемой популяции и гетерогенностью популяции, воздействием других факторов риска, а также большим количеством соединений в табачке, концентрация которых разнится в зависимости от потребляемой табачной продукции, как и их эффекты

ОБЫЧНЫЕ СИГАРЕТЫ — ЧТО В ИХ СОСТАВЕ НАИБОЛЕЕ ОПАСНО ДЛЯ ЩЖ?

Обычные сигареты состоят из более чем 7000 соединений, а в процессе их сжигания дополнительно образуются крайне токсичные вещества. Выявлено несколько соединений, играющих ключевую роль в патогенезе различных заболеваний как у активных, так и у пассивных курильщиков [19]. Одно из таких соединений — никотин, алкалоид, содержащийся в табачных растениях и один из главных компонентов табачных изделий. Никотин оказывает влияние на нервную систему через нейрональные никотиновые ацетилхолиновые рецепторы головного мозга, приводя к развитию зависимости, особенно у предрасположенных лиц [20]. При изучении эффектов этого соединения на ЩЖ было обнаружено, что он стимулирует активацию симпатической нервной системы (никотин-индуцированная симпатическая активация) и метаболические процессы в организме, что в свою очередь приводит к стимуляции ЩЖ и, как следствие, к повышению уровня тиреоидных гормонов и тиреоглобулина [15, 21, 22]. Однако стоит сказать, что в ходе экспериментов на животных моделях такого эффекта не прослеживалось, что, возможно, связано с полом грызунов (на представительниц женского пола воздействие никотина оказывает больший эффект, нежели на представителей мужского) и дозой, воздействию которой они подвергались, а также длительностью этого воздействия [23, 24]. Кроме того, оказалось, что курение совместно с другими факторами может увеличить риск развития дисфункции ЩЖ. К этим факторам относят принадлежность к женскому полу, интенсивность курения, а также наличие субклинической или аутоиммунной патологии ЩЖ, которая на фоне курения может усугубляться. Что интересно, как длительное курение, так и последующий отказ от него могут привести к изменению функции ЩЖ с развитием гипотиреоза [24]. Кроме того, никотин и его метаболиты, котинин, транс-3-гидроксикотинин и 5-гидроксикотинин, конкурируют с нативными лигандами за связывание с белками-переносчиками некоторых гормонов, в том числе за связывание с аминокислотными остатками тироксинсвязывающего глобулина, что потенциально может препятствовать связыванию тироксина и трийодтиронина с их белком-переносчиком и изменять концентрацию свободных фракций йодтиронинов [25].

Еще одним опасным соединением табачных изделий является эндокринный дизраптор тиоцианат (SCN⁻). Цианид, входящий в состав табака, преобразуется в тиоцианат, который препятствует усвоению йода в организме. У некурящего человека 90% суточной нормы йода поступа-

ет из продуктов питания, при этом длительный дефицит йода, а также отравление токсичными и радиоактивными веществами провоцируют развитие диффузного эндемического зоба и его прогрессирование. Зобогенный эффект курения более выражен в районах с дефицитом йода, это объясняется тем, что тиоцианат проявляет себя как анти-тиреоидный агент, выступает в качестве конкурентного ингибитора поглощения йодида натрий-йодидным симпортером (Na⁺/I⁻ symporter — NIS) и нарушает процессы органификации йода [16, 26–28].

Экстракт сигаретного дыма (Cigarette Smoke Extract — CSE) обладает свойствами йодтиронинов и действует синергетически как частичный агонист тиреоидных рецепторов в присутствии гормонов ЩЖ, при этом он не способен активировать рецептор без йодтиронинов. Ненасыщенные карбонильные соединения, входящие в состав CSE (акролеин, кротоновый альдегид и метилвинилкетон), оказывают стимулирующий эффект на тиреоциты. CSE рекрутирует активатор транскрипции и может усиливать связывание гормонов ЩЖ с их рецепторами, а также нарушать функционирование различных типов ядерных рецепторов и их кофакторов, что в свою очередь изменяет конечный эффект тиреоидных гормонов [29]. Что касается тиреоидного статуса, то воздействие сигаретного дыма стимулирует выброс йодтиронинов, приводя к подавлению гипофиза по механизму отрицательной обратной связи — у курильщиков отмечается более низкий уровень ТТГ и более высокие уровни свободных Т3 и Т4 [21, 30, 31].

Исходя из приведенных исследований, можно сделать вывод, что соединения, содержащиеся в табачной продукции, запускают различные процессы, которые в итоге влияют на тиреоидную функцию и объем ЩЖ. В свою очередь эти процессы модифицируются в зависимости от дополнительных условий.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩЖ И КУРЕНИЕ

Табакокурение имеет ряд иммунологических эффектов, оказывая влияние на гуморальный и клеточный иммунитет, а в ходе многочисленных исследований была отмечена положительная корреляция между курением и развитием аутоиммунных заболеваний ЩЖ, к которым относят различные формы аутоиммунного тиреоидита и болезнь Грейвса (БГ) [32–36]. Аутоиммунная патология ЩЖ может протекать с различным функциональным состоянием: эутиреозом, гипертиреозом, гипотиреозом. Этиология данной группы заболеваний ЩЖ связана с генетической предрасположенностью, которая впоследствии запускается триггером, как правило средовым или психосоциальным (например, стрессовыми ситуациями) фактором, нарушающим иммунологическую толерантность.

Курение является одним из средовых факторов, который способствует развитию аутоиммунных реакций, повышая риск БГ, а также эндокринной офтальмопатии (ЭОП) — аутоиммунного заболевания орбиты, в большинстве случаев тесно связанного с аутоиммунной патологией ЩЖ. Была выдвинута гипотеза, что табачный дым влияет на структуру рецептора ТТГ, делая его более иммуногенным у курящих [15].

БГ — мультифакторное органоспецифическое аутоиммунное заболевание, при котором генетические особенности иммунного реагирования реализуются при взаимодействии со средовыми факторами. Доказано, что табакокурение многократно повышает риск развития БГ, при этом хроническое курение при БГ повышает риск развития ЭОП — она диагностируется в 4 раза чаще у курящих, кроме того, курение связано с более тяжелым течением как БГ, так и ЭОП [22, 37–40]. Табакокурение — наиболее значимый фактор риска развития и ухудшения ЭОП, а соединения, содержащиеся в табачных изделиях, участвуют в этиопатогенезе ЭОП [41]. Так, курильщики подвержены высокому риску развития тяжелых форм ЭОП, при этом относительный риск развития диплопии или экзофтальма зависит от количества сигарет, выкуриваемых в день [42]. Курение стимулирует процессы оксидативного стресса в тканях орбиты с развитием гипоксии и образованием свободных радикалов кислорода. У курящих пациентов с ЭОП существенно повышен уровень 8-гидро-ксидезокси-гуанозина (8-OHdG), маркера оксидативного стресса, по сравнению с некурящими, что в свою очередь может коррелировать с активностью заболевания [43]. Табакокурение стимулирует синтез гиалуриновой кислоты и адипогенез в орбите, а также поддерживает каскад воспалительных реакций, что способствует прогрессированию ЭОП [44]. Один из возможных патогенетических механизмов — увеличение IL-1, включая увеличение IL-1 α , IL-1 β и растворимого антагониста рецептора IL-1 у курильщиков по сравнению с некурящими [45, 46]. Все это объясняет значительно более высокую частоту рецидива и ухудшения течения ЭОП у курящих [47, 48]. Большинство работ, посвященных изучению влияния курения на ЭОП и эффективность лечения, подтверждают, что отказ от курения — необходимое условие для всех пациентов с БГ и ЭОП. Также стоит отметить, что терапия тиреоидной патологии у курильщиков менее эффективна, нежели у людей, бросивших курить или никогда не куривших [16]. Табакокурение снижает успех терапии радиоактивным йодом (РЙТ), проводимой по поводу БГ. В исследовании Plazinska и соавт. было обнаружено, что в группе курящих пациентов 52,2% получили однократную дозу РЙТ, а 47,8% нуждались в повторном курсе РЙТ из-за рецидива тиреотоксикоза. Для сравнения, 78,6% некурящих потребовался один курс РЙТ для ликвидации тиреотоксикоза, в то время как 21,4% нуждались в повторном курсе из-за развития рецидива [48]. Что касается ЭОП, то курящие пациенты, проходящие РЙТ, имеют наиболее высокий уровень заболеваемости ЭОП и ее прогрессирования. В исследовании Czarnywojtek A. и соавт. было установлено, что через шесть месяцев после РЙТ ЭОП прогрессировала от легкой до умеренной степени тяжести почти у половины курящих пациентов (46,2%) и всего у 4,3% некурящих ($P < 0,001$) [49]. По данным ретроспективного сравнительного анализа факторов риска и исходов после тотальной тиреоидэктомии, курение в анамнезе в значительной степени повышает риск развития послеоперационных осложнений — он был на 38% выше у курильщиков [50].

Данные о влиянии табакокурения на уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) противоречивы. В ходе Третьего национального исследова-

ния здоровья и питания (NHANES III) установлено, что у курильщиков уровень АТ-ТПО был ниже, чем у некурящих [51]. В работе Kim S.J. и соавт. было продемонстрировано, что существует связь между уровнем котинина в моче, функциональным состоянием ЩЖ и ее аутоиммунным поражением: оказалось, что табакокурение связано со снижением уровня ТТГ как у мужчин, так и у женщин и повышением уровня АТ-ТПО у мужчин в корейской популяции [52]. В ходе шестого Корейского национального исследования здоровья и питания (KNHANES VI) было показано, что статус курения не коррелировал с наличием АТ-ТПО, однако курение приводило к снижению ТТГ, особенно у лиц с дефицитом йода [53].

Существует связь между курением и развитием диффузного (эутиреоидного) нетоксического зоба у курящих [22, 26]. По данным исследования датских ученых, в йододефицитных регионах в 50% случаев курение может играть роль в развитии зоба, при этом зобогенный эффект табачного дыма дозозависим (зоб чаще встречается у курящих, чем у отказавшихся от курения и никогда не куривших) [54]. Влияние курения на развитие зоба связывают с тиоцианатом. Как было отмечено ранее, тиоцианат является ингибитором активности NIS, главного белка-переносчика йодида из крови в тиреоцит. Тиоцианат также ингибирует активность ключевого фермента в ЩЖ — тиреоидной пероксидазы, которая опосредует органификацию йода в тиреоцитах и основные этапы синтеза гормонов ЩЖ. Таким образом, табакокурение может способствовать развитию зоба в условиях йододефицита, так как тиоцианат подавляет основные механизмы адаптации ЩЖ к йододефициту. В условиях низкого потребления йода компенсаторно повышается активность NIS и тиреопероксидазы. При этом в условиях достаточного потребления йода негативные влияния курения на процессы органификации йода могут нивелироваться [55].

РАК ЩЖ И КУРЕНИЕ

Существуют данные о снижении риска развития рака ЩЖ (РЩЖ) у курильщиков по сравнению с никогда не курившими [16, 56, 57]. Это касается как папиллярной и фолликулярной карцином, так и медуллярного РЩЖ [58, 59]. Kabat и соавт. выявили, что текущий статус активного курения связан со снижением риска всех видов РЩЖ у женщин в постменопаузе [60]. Вдыхание экстрактов сигаретного дыма может привести к повышению ТЗ и Т4, что способствует снижению уровня ТТГ. Поскольку ТТГ — главный туморотропный фактор при дифференцированном РЩЖ, снижение его концентрации у курильщиков может снижать риски развития этого вида рака. При анализе пяти проспективных исследований была обнаружена положительная корреляция между интенсивностью и продолжительностью курения и снижением риска РЩЖ [61]. Однако важно учитывать, что курение является фактором риска возникновения других злокачественных новообразований и также потенцирует развитие и усугубление респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому эффект в отношении РЩЖ никак не может быть воспринят как положительная сторона курения.

ЭЛЕКТРОННЫЕ СИГАРЕТЫ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ТАБАКОКУРЕНИЮ

Курение — зависимость, оказывающая серьезное негативное влияние на здоровье человека. Большинство курильщиков имеют психологическую зависимость от табакокурения, что усложняет отказ от вредной привычки. На сегодняшний день внедряются психосоциальные и фармакологические меры по борьбе с курением, однако никотин-заместительная терапия (НЗТ) не всегда приносит желаемые результаты. Кроме того, многие курильщики не заинтересованы в использовании НЗТ и халатно относятся к своему здоровью. В качестве «менее вредной» альтернативы табакокурению и способа отказа от обычных сигарет или сокращения их потребления в 2004 г. появились электронные сигареты, которые быстро стали популярными [62, 63].

Электронные сигареты — это электронные системы доставки никотина (ЭСДН), а также устройства с безникотиновыми наполнителями, которые выпускают аэрозоль путем нагревания содержащегося в них раствора без образования дыма, как в случае сжигания табака. В ЭСДН основные компоненты раствора — никотин, пропиленгликоль с глицерином и без, а также ароматизаторы [64]. Электронные сигареты имеют ряд преимуществ перед обычными, в особенности благодаря тому, что содержат значительно меньшее количество токсичных веществ и представляют собой потенциально менее опасную систему доставки никотина [65]. Однако в аэрозоле ЭСДН также присутствуют канцерогенные вещества, такие как полициклические ароматические углеводороды и нитрозамины, свободные радикалы и токсичные газы [66]. В настоящее время ВОЗ требует принять меры по ограничению использования электронных сигарет с целью защиты здоровья населения и предупреждения возможных неблагоприятных последствий [67].

До сих пор крайне мало известно о потенциальных рисках электронных сигарет в отношении эндокринной системы. Установлено, что зачастую содержание никотина в ЭСДН превышает заявленное, также он может содержаться и в безникотиновых видах. У лиц, использующих ЭСДН, могут наблюдаться похожие изменения в функциональном статусе ЩЖ, что и при табакокуре-

нии, поскольку ЭСДН, хоть и в меньшей степени, чем обычные сигареты, влияют на симпатическую нервную систему, так как содержат никотин [68]. Вдобавок важно понимать, что ЭСДН могут вызывать никотиновую зависимость у тех, кто до этого не курил [69]. В исследовании на крысах, проведенном Fathi M. и соавт., установлено, что как табачный дым, так и аэрозоль электронных сигарет оказывают влияние на функцию ЩЖ и гипопаратиреоз. В их работе воздействие табачного дыма угнетало функцию гипопаратиреоза и ЩЖ крыс, в то время как воздействие аэрозоля электронных сигарет стимулировало функцию ЩЖ и подавляло функцию гипопаратиреоза [10].

Пока еще рано делать выводы, а необходимость продолжать изучение влияния ЭСДН на здоровье, в том числе на физиологию и патофизиологию ЩЖ, неоспорима.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Табакокурение увеличивает риск развития и тяжесть течения доброкачественных заболеваний ЩЖ за счет наличия в табачных изделиях соединений, влияющих на функциональный статус и объем ЩЖ, при этом отмечено снижение риска развития всех видов РЩЖ у курильщиков. Влияние электронных сигарет как альтернативы обычным сигаретам на функциональное состояние ЩЖ в настоящее время остается под вопросом, поскольку исследований в этой области практически не проводилось. Однако мы предполагаем, что длительное и активное использование ЭСДН может оказывать воздействие на ЩЖ за счет содержания никотина, даже несмотря на более низкие его дозировки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000041-6.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи и одобрили ее окончательный вариант.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Who.int [Internet]. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Health topics/Tobacco Available from: https://www.who.int/health-topics/tobacco#tab=tab_1
2. Проект Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2017–2022 гг. и дальнейшую перспективу. [PROEKT koncepcii osushchestvleniya gosudarstvennoj politiki protivodejstviya potrebleniyu tabaka na 2017–2022 gody` i dal`nejshuyu perspektivu (in Russ.)]. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9544>. Ссылка активна на 29.01.24
3. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, et al. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gen Med*. 2006;3(4):279-291. doi: [https://doi.org/10.1016/s1550-8579\(06\)80216-0](https://doi.org/10.1016/s1550-8579(06)80216-0)
4. Global Cardiovascular Risk Consortium, Magnussen C, Ojeda FM, et al. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1273-1285. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206916>
5. Pan B, Jin X, Jun L, et al. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2019;98(12):e14872. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014872>
6. Adeloye D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447-458. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7)
7. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122(1):155-164. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.23033>
8. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, et al. Smoking and mortality—beyond established causes. *N Engl J Med*. 2015;372(7):631-640. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1407211>

9. Chang JT, Anic GM, Rostron BL, et al. Cigarette Smoking Reduction and Health Risks: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(4):635-642. doi: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa156>
10. Paulis MG, Abbas MF, Abbas AH. Subchronic Effects of E-Cigarette and Conventional Tobacco Smoke Exposure on Pituitary and Thyroid Glands Functions: Comparative Experimental Study. *Egypt J. Forensic Sci. Appl. Toxicol.* 2015;15(2)
11. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(4):491-499. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.01867>
12. Babić Leko M, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6521. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22126521>
13. Kang J, Kong E, Choi J. Associations of Urinary Cotinine-Verified Active and Passive Smoking with Thyroid Function: Analysis of Population-Based Nationally Representative Data. *Thyroid.* 2018;28(5):583-592. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0567>
14. Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007;167(13):1428-1432. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.13.1428>
15. Utiger RD. Effects of smoking on thyroid function. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(4):368-369. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1380368>
16. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, et al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland—an update. *Endokrynol Pol.* 2014;65(1):54-62. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.2014.0008>
17. Hegedüs L, Karstrup S, Veiergang D, et al. High frequency of goitre in cigarette smokers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985;22(3):287-292. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb03242.x>
18. Petersen K, Lindstedt G, Lundberg PA, et al. Thyroid disease in middle-aged and elderly Swedish women: thyroid-related hormones, thyroid dysfunction and goitre in relation to age and smoking. *J Intern Med.* 1991;229(5):407-413. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00367.x>
19. Kim J, Song H, Lee J, et al. Smoking and passive smoking increases mortality through mediation effect of cadmium exposure in the United States. *Sci Rep.* 2023;13(1):3878. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30988-z>
20. Picciotto MR, Kenny PJ. Mechanisms of Nicotine Addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021;11(5):a039610. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039610>
21. Tweed JO, Hsia SH, Lutfy K, Friedman TC. The endocrine effects of nicotine and cigarette smoke. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(7):334-342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.006>
22. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders—a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(2):153-161. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460153>
23. Colzani R, Fang SL, Alex S, et al. The effect of nicotine on thyroid function in rats. *Metabolism.* 1998;47(2):154-157. doi: [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(98\)90212-8](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(98)90212-8)
24. Alzoubi KH, Aleisa AM, Gerges NZ, et al. Nicotine reverses adult-onset hypothyroidism-induced impairment of learning and memory: Behavioral and electrophysiological studies. *J Neurosci Res.* 2006;84(5):944-953. doi: <https://doi.org/10.1002/jnr.21014>
25. Rehan M, Zargar UR, Sheikh IA, et al. Potential Disruption of Systemic Hormone Transport by Tobacco Alkaloids Using Computational Approaches. *Toxics.* 2022;10(12):727. doi: <https://doi.org/10.3390/toxics10120727>
26. Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1992;127(6):520-525. doi: <https://doi.org/10.1530/acta.0.1270520>
27. Serrano-Nascimento C, Nunes MT. Perchlorate, nitrate, and thiocyanate: Environmental relevant NIS-inhibitors pollutants and their impact on thyroid function and human health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:995503. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.995503>
28. Tonacchera M, Pinchera A, Dimida A, et al. Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid.* (2004) 14(12):1012-9. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.1012>
29. Hayashi M, Futawaka K, Matsushita M, et al. Cigarette Smoke Extract Disrupts Transcriptional Activities Mediated by Thyroid Hormones and Its Receptors. *Biol Pharm Bull.* 2018;41(3):383-393. doi: <https://doi.org/10.1248/bppb.17-00735>
30. Gruppen EG, Kootstra-Ros J, Kobold AM, et al. Cigarette smoking is associated with higher thyroid hormone and lower TSH levels: the PREVEND study. *Endocrine.* 2020;67(3):613-622. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02125-2>
31. Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH levels in smokers and non-smokers. The 5th Tromsø study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(7):343-347. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2006-924264>
32. Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, et al. Cigarette smoking and the thyroid. *Eur J Endocrinol.* 1995;133(5):507-512. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1330507>
33. Fukayama H, Nasu M, Murakami S, et al. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1992;127(6):520-525. doi: <https://doi.org/10.1530/acta.0.1270520>
34. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.* 1993;269:479-82. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.269.4.479>
35. Ericsson UB, Lindgärde F. Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med.* 1991;229(1):67-71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00308.x>
36. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(2):145-51. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12222>
37. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(1):101387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387>
38. Kurzynska A, Przybylik-Mazurek E, Węgrzynowicz K, et al. Wpływ wybranych czynników biologicznych oraz środowiskowych na przebieg i wystąpienie powikłań u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa [Influence of selected endogenous and environmental factors on the course and complications of Grave's disease]. *Przegl Lek.* 2014;71(12):672-6
39. Shine B, Fells P, Edwards OM, et al. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet.* 1990;335(8700):1261-1263. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91315-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91315-2)
40. Träsk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3700-3707. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0747>
41. Bartalena L, Piantanida E. Cigarette smoking: number one enemy for Graves ophthalmopathy. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(10):725-726. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.3592>
42. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(4):477-481. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.8220832.x>
43. Choi W, Li Y, Ji YS, et al. Oxidative stress markers in tears of patients with Graves' orbitopathy and their correlation with clinical activity score. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):303. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0969-x>
44. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, et al. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):59-64. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1824>
45. Francus T, Manzo G, Canki M, et al. Two peaks of interleukin 1 expression in human leukocytes cultured with tobacco glycoprotein. *J Exp Med.* 1989;170(1):327-332. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.170.1.327>
46. Hoffbauer LC, Mühlberg T, König A, et al. Soluble interleukin-1 receptor antagonist serum levels in smokers and nonsmokers with Graves' ophthalmopathy undergoing orbital radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2244-2247. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.7.4068>
47. Quadbeck B, Roggenbuck U, Janssen OE, et al. Impact of smoking on the course of Graves' disease after withdrawal of antithyroid drugs. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114:406-411. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2006-924065>
48. Plazinska MT, Sawicka-Gutaj N, Czarnywojtek A, et al. Radioiodine therapy and Graves' disease - Myths and reality. *PLoS One.* 2020;15(1):e0226495. *Published.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226495>

49. Czarnywojtek A, Komar-Rychlicka K, Zgorzalewicz-Stachowiak M, et al. Efficacy and safety of radioiodine therapy for mild Graves ophthalmopathy depending on cigarette consumption: a 6 month follow up. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(10):746-753. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.3505>
50. Caulley L, Johnson-Obaseki S, Luo L, et al. Risk factors for postoperative complications in total thyroidectomy: A retrospective, risk-adjusted analysis from the National Surgical Quality Improvement Program. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(5):e5752. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005752>
51. Belin RM, Astor BC, Powe NR, et al. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6077-6086. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0431>
52. Kim SJ, Kim MJ, Yoon SG, et al. Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity. *Sci Rep.* 2019;9(1):4213. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40708-1>
53. Park S, Kim WG, Jeon MJ, et al. Serum thyroid-stimulating hormone levels and smoking status: Data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey VI. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(6):969-976. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13606>
54. Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, et al. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med.* 2002;162(4):439-443. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.162.4.439>
55. Волкова А.Р., Красильникова Е.И., Беркович О.А., и др. Функциональное состояние щитовидной железы, курение и кардиоваскулярный риск у больных ишемической болезнью сердца // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* — 2010. — Т.17. — №2. — С. 17-21. [Volkova AR, Krasilnikova EI, Berkovich OA, et al. Thyroid gland function, smoking, and cardiovascular risk in heart ischemic disease patients. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2010;17(2):17-21 (in Russ.)]
56. Lee JH, Chai YJ, Yi KH. Effect of Cigarette Smoking on Thyroid Cancer: Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(3):590-598. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.954>
57. Zhang L, Fang C, Liu L, et al. A case-control study of urinary levels of iodine, perchlorate and thiocyanate and risk of papillary thyroid cancer. *Environ Int.* 2018;120:388-393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.024>
58. Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control.* 2003;14(8):773-785. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1026349702909>
59. Negri E, Ron E, Franceschi S, et al. Risk factors for medullary thyroid carcinoma: a pooled analysis. *Cancer Causes Control.* 2002;13(4):365-372. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1015263718760>
60. Kabat GC, Kim MY, Wactawski-Wende J, Rohan TE. Smoking and alcohol consumption in relation to risk of thyroid cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(4):335-340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.03.013>
61. Kitahara CM, Linet MS, Beane Freeman LE, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. *Cancer Causes Control.* 2012;23(10):1615-1624. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0039-2>
62. Barbeau AM, Burda J, Siegel M. Perceived efficacy of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy among successful e-cigarette users: a qualitative approach. *Addict Sci Clin Pract.* 2013;8(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/1940-0640-8-5>
63. Rom O, Pecorelli A, Valacchi G, et al. Are E-cigarettes a safe and good alternative to cigarette smoking? *Ann NY Acad Sci.* 2015;1340:65-74. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12609>
64. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation.* 2014;129(19):1972-86. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007667>
65. Valentine GW, Hefner K, Jatlow PI, et al. Impact of E-cigarettes on Smoking and Related Outcomes in Veteran Smokers With Psychiatric Comorbidity. *J Dual Diagn.* 2018;14(1):2-13. doi: <https://doi.org/10.1080/15504263.2017.1384877>
66. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control.* 2014;23(2):133-139. doi: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2012-050859>
67. Who.int [Internet]. WORLD HEALTH ORGANIZATION: News/Urgent action needed to protect children and prevent the uptake of e-cigarettes. Available from: <https://www.who.int/news/item/14-12-2023-urgent-action-needed-to-protect-children-and-prevent-the-uptake-of-e-cigarettes>
68. Arastoo S, Haptonstall KP, Chooroomi Y, et al. Acute and chronic sympathomimetic effects of e-cigarette and tobacco cigarette smoking: role of nicotine and non-nicotine constituents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;319(2):262-270. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00192.2020>
69. Андреева О.П., Терехов А.А. Электронные сигареты: альтернатива курению или вред // *Наука и образование.* — 2022. — №2 [Andreeva OP, Terekhov AA. Electronic cigarettes: alternative to smoking or harm. *Nauka i Obrazovanie.* 2022;2 (in Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Корчагина Мария Олеговна**, акушер-гинеколог [Maria O. Korchagina, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1126>; eLibrary SPIN:7834-5652; e-mail: mashulia96@list.ru

Беловалова Ирина Михайловна, к.м.н. [Irina M. Belovalova, MD, PhD]; телефон: 8(919)970-21-80; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9954-7641>; eLibrary SPIN: 7158-0658; e-mail: belovalova.irina@endocrincentr.ru

Шугурова Екатерина Станиславовна, эндокринолог [Ekaterina S. Shugurova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2396-2766>; e-mail: Shugurova.Ek@gmail.com

Борхоева Туяна Николаевна, эндокринолог [Tuyana N. Borkhoeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8620-2437>; e-mail: 2yaana0309@gmail.com

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>; eLibrary SPIN:7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 31.01.2024. Рукопись одобрена: 26.02.2024. Received: 31.01.2024. Accepted: 26.02.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Беловалова И.М., Шугурова Е.С., Корчагина М.О., Борхоева Т.Н., Шеремета М.С. Табакокурение, электронные сигареты и щитовидная железа: риски развития тиреоидной патологии // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* — 2023. — Т. 19. — № 2. — С. 11-17. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12776>

TO CITE THIS ARTICLE:

Belovalova IM, Shugurova ES, Korchagina MO, Borkhoeva TN, Marina S. Sheremeta MS. Tobacco smoking, e-cigarette and thyroid: what are the risks of thyroid disorders? *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(2):11-17. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12776>

ПОЗДНЯЯ МАНИФЕСТАЦИЯ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА 1 ТИПА ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ



© Н.Ф. Нуралиева*, А.А. Лавренюк, А.С. Галеев, М.Ю. Юкина, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1 типа (АПС 1) — редкое генетическое заболевание, обусловленное мутацией в гене аутоиммунного регулятора *AIRE*. Диагноз обычно устанавливается на основании сочетания минимум двух компонентов классической триады: кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и первичная надпочечниковая недостаточность. Также в рамках АПС 1 встречаются другие аутоиммунные заболевания, в том числе щитовидной железы, которые могут манифестировать до основных проявлений. Заболевание чаще диагностируют в детском возрасте, однако некоторые компоненты могут развиваться и у взрослых пациентов. Поскольку компоненты синдрома возникают не одновременно, верификация диагноза нередко отсрочена. Значительную трудность в ведении пациентов с АПС 1 представляет подбор оптимальных доз препаратов вследствие полипрагматизации, а также ввиду частого аутоиммунного и/или кандидозного поражения органов желудочно-кишечного тракта. Мы представляем клинический случай пациентки с нетипичным течением АПС 1, у которой первые эндокринные компоненты (гипопаратиреоз и гипотиреоз) диагностированы во взрослом возрасте. Этот случай подчеркивает фенотипическое разнообразие АПС 1, а также трудности в подборе терапии при сочетании нескольких аутоиммунных эндокринных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный полиглангулярный синдром; гипопаратиреоз; первичная надпочечниковая недостаточность; первичный гипотиреоз.

LATE MANIFESTATION OF AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1 WITH HYPOPARATHYROIDISM AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

© Nurana F. Nuralieva*, Anastasiia A. Lavreniuk, Azat S. Galeev, Marina Yu. Yukina, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS 1) is a rare genetic disorder caused by a mutation in the autoimmune regulator *AIRE* gene. The diagnosis is usually based on the combination of at least two components of the classic triad: mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism, and primary adrenal insufficiency. Other autoimmune disorders, including thyroid diseases, also occur and may manifest before the primary components. The disease is more likely to manifest during infancy, but some components may develop in adult patients. As the components of the syndrome do not occur simultaneously, verification of the diagnosis is often delayed. A significant challenge in the management of patients with APS 1 is the selection of optimal drug doses due to polypragmasy and the frequent presence of autoimmune disorders and/or candidiasis of the gastrointestinal tract. We present a clinical case of a patient with an atypical course of APS 1, in whom the first endocrine components (hypoparathyroidism and hypothyroidism) were diagnosed in adulthood. This case highlights the phenotypic diversity of APS 1, and the difficulties in selecting therapy when several autoimmune endocrine diseases are combined.

KEYWORDS: autoimmune polyglandular syndrome; hypoparathyroidism; primary adrenal insufficiency; primary hypothyroidism.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аутоиммунные полиглангулярные синдромы (АПС) — группа заболеваний, характеризующаяся сочетанием двух и более аутоиммунных эндокринных заболеваний. Также компонентами АПС могут быть неэндокринные аутоиммунные патологии. АПС включают моногенные заболевания, такие как АПС 1 типа и IPEX синдром (I — иммунная дисфункция, PE — полиэндокринопатия, X — сцепленный синдром), а также синдромы с полигенным типом наследования, такие как АПС 2 типа [1].

АПС 1, также известный как аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия

(APECED; OMIM: 240300) — редкое заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией в гене аутоиммунного регулятора *AIRE* (21q22.3), манифестирующее, как правило, в детском возрасте. Частота встречаемости по всему миру варьирует от 1:100 000 до 1:80 000 новорожденных в зависимости от популяции [2]. Диагноз устанавливается при наличии минимум двух из трех основных проявлений: кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность. Как правило, АПС 1 манифестирует кандидозом кожи и слизистых оболочек в возрасте до 5 лет, далее развиваются гипопаратиреоз и надпочечниковая недостаточность [3].

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



Согласно данным крупных эпидемиологических исследований, самым распространенным компонентом АПС 1 (79–86,1%) [4, 5] является гипопаратиреоз. Данное заболевание манифестирует в возрасте $8,4 \pm 10,2$ года (диапазон 0,5–56 лет) и в большинстве случаев (34,8%) является первым эндокринным проявлением синдрома. Первичная надпочечниковая недостаточность диагностируется в возрасте $18,8 \pm 18,6$ года (диапазон 2–76 лет) и является первым эндокринным проявлением синдрома в 17% случаев. Компонентами АПС1 также могут быть и другие аутоиммунные заболевания: как эндокринные (первичный гипогонадизм, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа), так и неэндокринные (аутоиммунный гепатит, витилиго, алопеция, пернициозная анемия и др.). Так, аутоиммунные заболевания щитовидной железы в дебюте диагностируются в 5,7% случаев, средний возраст пациентов на момент диагностики составляет $14,8 \pm 6,2$ года (диапазон 3–37 лет). Согласно результатам обследования итальянской когорты, включавшей 158 больных АПС 1, за время наблюдения ($23,7 \pm 15,1$ года) аутоиммунные тиреопатии (у 93,2% пациентов — аутоиммунный тиреоидит) развились в 27,8% случаев [4].

Так как АПС 1 представляет собой орфанное заболевание, нередко приходится сталкиваться с низким уровнем осведомленности врачей, что затрудняет своевременную диагностику и может приводить к развитию у пациента жизнеугрожающих состояний, таких как острая гипокальциемия, аддисонический криз и прочие. Более того, в клинической практике нередко встречаются случаи нетипичного течения данного синдрома, при которых сроки постановки правильного диагноза также существенно увеличиваются. Лечение пациентов с АПС1 может представлять значительные сложности, в связи с вынужденной пожизненной полипрагмазией, а также особенностями фармакокинетики лекарственных препаратов при кандидозном или аутоиммунном поражении органов желудочно-кишечного тракта.

С учетом вышесказанного, представляем клинический случай нетипичного течения АПС 1 с поздним дебютом эндокринных компонентов. Данный случай подчеркивает фенотипическое разнообразие АПС 1, а также трудности в подборе оптимальной терапии при сочетании нескольких аутоиммунных эндокринных заболеваний.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка К. впервые госпитализирована в отдел терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2018 г. в возрасте 25 лет. На момент госпитализации предъявляла жалобы на выпадение волос на голове, нерегулярные менструации, периодическую головную боль, головокружение, снижение памяти.

Из анамнеза известно, что в возрасте 13 лет после перенесенного сотрясения головного мозга возник судорожный синдром. В 24 года впервые исследованы показатели кальций-фосфорного обмена, выявлена гипокальциемия, снижение уровня паратгормона до 0,32 пмоль/л, установлен диагноз гипопаратиреоза, инициирована терапия активной (альфакальцидол 1,5 мкг/сут) и нативной (колекальциферол 7000 МЕ/нед) формами витамина D. На фоне лечения судороги не возникали.

В 22 года диагностирован первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, инициирована терапия левотироксином натрия в дозе 75 мкг/сут, с последующей титрацией дозы до 112,5 мкг/сут.

Также из анамнеза известно, что с 14 лет отмечала выпадение волос, в том числе ресниц и бровей, в 24 года диагностирована гнездная алопеция, по поводу чего в 2017–2018 гг. в течение 5 месяцев получала дексаметазон в суточной дозе 4 мг.

С 11 лет отмечала приступы потери сознания, сопровождавшиеся снижением артериального давления до 70/50 мм рт.ст., возникавшие на фоне стрессовых ситуаций и при длительном голодании. В 25 лет однократно — потеря сознания при пропуске приема дексаметазона. Кроме того, с подросткового возраста периодически отмечала тягу к соленой пище.

В 16 лет выявлен дефицит витамина B12, по данным эзофагодуоденоскопии отмечались признаки поверхностного гастрита, дуоденита. Получала курсами терапию препаратами витамина B12 и фолиевой кислоты.

С 22 лет отметила нарушение ранее регулярного (menarche в 12 лет) менструального цикла с задержками до 1–1,5 месяца. Специфического обследования и лечения не проводилось.

В возрасте 25 лет впервые диагностирован вагинальный кандидоз.

Переломы и операции пациентка отрицала. Семейный анамнез отягощен по сахарному диабету 2 типа у деда по материнской линии и раку головного мозга у деда по отцовской линии.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

При осмотре: вес — 63 кг, рост — 161 см, индекс массы тела — $24,3 \text{ кг/м}^2$. Кожные покровы чистые, не гиперпигментированы. Очаги алопеции на волосистой части головы, брови и ресницы редкие. Щитовидная железа не увеличена, безболезненная при пальпации, неоднородной структуры. Пульс — 72 удара в минуту. Артериальное давление — 110/70 мм рт.ст. Симптомы Хвостека и Труссо отрицательные.

Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентки приведены в таблице 1.

При поступлении на фоне терапии альфакальцидолом 1,5 мкг/сут отмечалась декомпенсация гипопаратиреоза, однако клинические признаки гипокальциемии отсутствовали. В рамках скрининга осложнений гипопаратиреоза выполнено УЗИ почек, высказано подозрение о наличии нефрокальциноза. По результатам биохимического анализа крови данных относительно снижения скорости клубочковой фильтрации не получено. На электрокардиограмме фиксировалось удлинение интервала QT, что в отсутствие других электролитных нарушений, а также сопутствующих заболеваний и приема препаратов, при которых отмечается удлинение интервала QT, вероятно, обусловлено гипокальциемией.

На фоне приема левотироксина натрия в дозе 112,5 мкг при исследовании ТТГ диагностирована медикаментозная компенсация первичного гипотиреоза. При УЗИ щитовидной железы общий объем составил $5,9 \text{ см}^3$, в правой доле — гипозоногенное образование размерами $0,8 \times 1,0 \times 0,5 \text{ см}$. Уровень кальцитонина — в пределах

Таблица 1. Терапия гипопаратиреоза и гипотиреоза и результаты лабораторного обследования пациентки, полученные во время госпитализаций в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2018 по 2022 гг.

Показатель	Июнь 2018 г.	Январь 2019 г.	Декабрь 2019 г.	Март 2021 г.	Март 2022 г.	Декабрь 2022 г.	РИ
Жалобы при поступлении	на выпадение волос на голове, нерегулярные менструации, головную боль, головокружение и снижение памяти	на тягу к соленой пище, снижение памяти, головную боль, отеки нижних конечностей, запоры, слоистость ногтей, нерегулярные менструации	на снижение памяти, головную боль, запоры, нерегулярные менструации	на снижение памяти, выпадение волос, головную боль, нерегулярные менструации, «приливы», перебои в работе сердца	на жидкий стул до двух раз в день, судороги, нерегулярные менструации	на прибавку в весе на 2 кг в месяц, выпадение волос, нерегулярные менструации	-
Терапия гипопаратиреоза при поступлении	АК 1,5 мкг днем	АК 1 мкг днем КК по 1500 мг днем и на ночь К 30 кап/нед	АК 1 мкг днем, 0,5 мкг вечером КК по 1500 мг днем и на ночь К 30 кап/нед	АК 1 мкг днем, 0,5 мкг вечером КК по 1500 мг днем и на ночь К 30 кап/нед	АК 1 мкг утром, днем и вечером КК 1500 мг утром и днем, 2000 мг вечером К 40 кап/нед	АК 1 мкг утром, днем и вечером, 0,25 мкг на ночь КК 1500 мг утром, днем и вечером, 500 мг на ночь К 30 кап/нед	-
Альбумин-скорректированный кальций при поступлении, ммоль/л	1,82	2,08	1,94	1,8	1,74	1,94	2,15–2,55
Фосфор при поступлении, ммоль/л	1,95	2,06	2,3	2,33	1,62	1,83	0,74–1,52
Кальций суточной мочи, ммоль/сут	1,1	1,06	0,92	1,08	-	2,65	2,5–8
Терапия гипопаратиреоза при выписке	АК 0,25 мкг утром и вечером КК 1000 утром и 1500 вечером	АК 1 мкг днем, 0,5 мкг вечером КК по 1500 мг днем и на ночь К 30 кап/нед	АК 0,75 мкг днем, 0,5 мкг ночью КК 2500 мг днем, 2000 мг на ночь К 30 кап/нед	АК 1 мкг утром, днем и вечером КК 1500 мг утром, днем и вечером К 30 кап/нед	АК 1 мкг утром, 1,5 мкг днем, 2 мкг вечером, 2 мкг на ночь КК 1500 мг утром и днем, 1000 мг вечером и на ночь К 45 кап/нед	АК 1 мкг утром, 2 мкг днем, вечером и 1,5 мкг на ночь КК 1500 мг утром, днем, вечером и 1000 мг на ночь К 30 кап/нед	-
Альбумин- скорректированный кальций при выписке, ммоль/л	2,09	1,98	2,04	2,13	1,88	2,85	2,15–2,55
Фосфор при выписке, ммоль/л	1,78	1,85	1,97	2,27	1,44	2,11	0,74–1,52
25(ОН)витамин D, нг/мл	36,9	-	-	38,9	31,1	37,7	30–100
Магний, ммоль/л	0,82	-	0,796	0,71	0,686	0,79	0,7–1,05
Креатинин, мкмоль/л	74,4	93,6	74,5	83	75,8	85,4	50–98
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	97	73	96	83	92	80	-
Кортизол утром, нмоль/л	402,8	-	1,94	-	-	-	123–626
АКТГ утром, пг/мл	83,09	-	1875	-	-	-	7–66
Альдостерон, пмоль/л	121	-	-	-	-	-	70,9–980

Окончание таблицы 1

Показатель	Июнь 2018 г.	Январь 2019 г.	Декабрь 2019 г.	Март 2021 г.	Март 2022 г.	Декабрь 2022 г.	РИ
Ренин, МЕ/л	>500,0	>500,0	41,22	-	2,63	286,5	2,8–39,9
Калий, ммоль/л	5	4,8	4,3	4,2	3,03	4,3	3,5–5,1
Натрий, ммоль/л	138	141	142	142	142,8	137,2	136–145
Антитела к 21-гидроксилазе, ммоль/л	2,94	-	1,77	-	-	-	<0,4
Терапия гипотиреоза при поступлении	Левотироксин натрия 112,5 мкг (вес пациентки — 63 кг)	Левотироксин натрия 125 мкг (вес пациентки — 63 кг)	Левотироксин натрия 100 мкг (вес пациентки — 60 кг)	Левотироксин натрия 100 мкг (вес пациентки — 59 кг)	Левотироксин натрия 112,5 мкг (вес пациентки — 59 кг)	Левотироксин натрия 112,5 мкг (вес пациентки — 59 кг)	-
ТТГ, мМЕ/л	0,97	0,048	0,88	6,27	6,57	0,034	0,25–3,5
Антитела к ТПО, МЕ/мл	381,4	-	-	-	-	-	0–5,6
Антитела к ТГ, МЕ/мл	4000	-	-	-	-	-	0–115
Глюкоза, ммоль/л	4,94	-	5,28	5,1	4,09	5,45	3,1–6,1
Инсулин, мкЕ/мл	13,51	-	8,27	10,8	3,47	-	2,3–26,4
С-пептид, нг/мл	2,6	-	2,07	-	2,07	-	1,1–4,4
Гликированный гемоглобин, %	5,8	-	-	5,5	5,8	5,3	4–6
Антитела к глута- матдекарбоксила- зе, Ед/мл	0,4	-	-	-	-	-	0–1
Антитела к транспортеру цинка 8, Ед/мл	<1,0	-	-	-	-	-	0–15
Антитела к тирозинфосфатазе, Ед/мл	1,9	-	-	-	-	-	0–10
Антитела к островковым клеткам, Ед/мл	0,26	-	-	-	-	-	0–1
Антитела к инсулину, Ед/мл	1,31	-	-	-	-	-	0–10
ФСГ, Ед/мл	53 д. м. ц. 16,4	12 д. м. ц. 31,4	-	-	-	-	Ф. ф.: 1,9–11,7; л. ф.: 1,4–9,6
ЛГ, Ед/мл	53 д. м. ц. 9,13	12 д. м. ц. 24,8	-	-	-	-	Ф. ф.: 2,6–12; л. ф.: 0,8–15,5
Эстрадиол, пмоль/л	53 д. м. ц. 283,96	12 д. м. ц. 332,25	-	-	-	-	Ф. ф.: 97–592; л. ф.: 120–738
Антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA), МЕ/мл	-	1,1	-	-	0,87	-	0–10
Антитела к глиадину IgA, МЕ/мл	-	3,07	-	-	1,6	-	0–12
Витамин В12, пг/мл	-	311	226	-	-	164	191–663

Примечание: РИ — референсный интервал, АК — альфакальцидол, КК — карбонат кальция, К — колекальциферол, ТПО — тиреопероксидаза, ТГ — тиреоглобулин, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, АКТГ — аденокортикотропный гормон, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, кап/нед — капель в неделю (1 капля — 500 МЕ), д. м. ц. — день менструального цикла, ф. ф. — фолликулиновая фаза, л. ф. — лютеиновая фаза.

Полужирным выделены показатели, не соответствующие референсному диапазону.

референсных значений (менее 1 пг/мл). По результатам цитологического исследования материала, полученного при пункционной биопсии, подтверждена зона аутоиммунного тиреоидита (Bethesda II).

С учетом длительного анамнеза дефицита витамина B12, для исключения аутоиммунного поражения слизистой оболочки желудка выполнена эзофагогастродуоденоскопия, диагностирован кандидоз пищевода и поверхностный гастрит.

Принимая во внимание данные анамнеза (эпизоды потери сознания, снижение артериального давления, тягу к соленой пище), а также наличие двух основных компонентов АПС 1, заподозрена первичная надпочечниковая недостаточность. Уровень кортизола крови утром соответствовал «серой зоне», АКТГ повышен незначительно (менее чем в 2 раза по отношению к верхней границе референсного интервала), также отмечено повышение уровня ренина при нормальном значении альдостерона и электролитов крови. Выполнена проба с инсулиновой гипогликемией: минимальный уровень глюкозы составил 0,5 ммоль/л, пиковый уровень кортизола — 481,6 нмоль/л. Таким образом, диагностирована латентная надпочечниковая недостаточность. Аутоиммунный генез заболевания подтвержден на основании выявленного повышенного уровня антител к 21-гидроксилазе. С целью генетического подтверждения диагноза АПС 1 выполнено секвенирование гена *AIRE*: выявлена компаунд-гетерозиготная мутация с.769C>T и с.821delG.

Для исключения других возможных компонентов АПС исследованы уровни глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина и С-пептида, данных за сахарный диабет не получено. Для прогнозирования риска развития сахарного диабета 1 типа выполнен забор крови на антитела к компонентам бета-клеток поджелудочной железы — в пределах референсных значений.

С учетом нарушения менструального цикла, исследованы уровни половых гормонов — убедительных данных за первичный гипогонадизм не получено. Проведено УЗИ органов малого таза: выявлены признаки гипоплазии яичников (правый яичник — 1,0 см³, левый — 0,7 см³). С учетом уровня антимюллерова гормона <0,1 нг/мл (0,1–10,6), сделан вывод о сниженном овариальном резерве.

Лечение

В стационаре проведена коррекция терапии гипопаратиреоза: доза альфакальцидола снижена до 0,5 мкг/сут и распределена на два приема (днем и на ночь), дополнительно назначен кальция карбонат по 1500 мг днем и на ночь. Продолжена терапия колекальциферолом в поддерживающей дозе 15 000 МЕ (30 капель) в неделю. На фоне коррекции терапии достигнута медикаментозная субкомпенсация заболевания. Консультирована гастроэнтерологом по поводу кандидоза слизистой оболочки пищевода, назначена терапия противогрибковым антибиотиком. Учитывая диагностированную первичную надпочечниковую недостаточность, инициировано лечение гидрокортизоном 15 мг/сут (10 мг утром и 5 мг вечером) и флудрокортизоном 0,025 мг утром. На фоне приема 112,5 мкг левотироксина натрия отмечался эутиреоз, коррекции дозы препарата не требовалось. Консультирована гинекологом, рекомендован прием диогестерона с 16 по 25 день менструального цикла.

Исход и результаты последующего наблюдения

Далее неоднократно госпитализирована в отдел терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Результаты обследования в динамике приведены в таблице 1.

На протяжении всего периода наблюдения, несмотря на динамический контроль показателей кальций-фосфорного обмена и коррекцию терапии, достичь компенсации хронического гипопаратиреоза не удавалось. При этом данных за гипомагниемии на всем протяжении заболевания не получено (за исключением однократного невыраженного снижения уровня магния в марте 2022 г.). При УЗИ почек в динамике признаков нефрокальциноза не выявлено. При очередном скрининге осложнений хронического гипопаратиреоза в марте 2022 г. выявлена осложненная начальная катаракта обоих глаз. При денситометрии показатели минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости превышали возрастную норму (5,4 SD и 3,1 SD по Z-критерию соответственно), в лучевой кости показатель соответствовал возрастной норме (0,4 SD по Z-критерию), что, наиболее вероятно, обусловлено хроническим гипопаратиреозом.

Необходимо отметить, что доза левотироксина натрия также многократно менялась в связи с недостижением медикаментозной компенсации гипотиреоза или развитием ятрогенного тиреотоксикоза, несмотря на отсутствие значимых колебаний веса пациентки и соблюдение режима приема медикаментов (интервал длительностью минимум 4 часа между приемом левотироксина и препаратов витамина D). По нашему мнению, у больной отмечалась вариабельность всасывания препарата в кишечнике, в связи с чем проведен скрининг целиакии, однако повышения антител к тканевой транскламиназе и глиадину не выявлено. Рекомендовано расширенное обследование в условиях гастроэнтерологического стационара.

За период наблюдения проводилась титрация дозы флудрокортизона под контролем уровня ренина и электролитного состава крови. В 2019 г. на фоне приема гидрокортизона 12,5 мг/сут и флудрокортизона 0,1 мг/сут перенесла хирургическое лечение под общей анестезией (октябрь) и удаление зуба (декабрь), при этом коррекция заместительной терапии глюкокортикостероидами не проводилась, вмешательства перенесла удовлетворительно. В связи с чем заподозрено волнообразное течение латентной надпочечниковой недостаточности. В декабре 2019 г. повторно проведена проба с инсулиновой гипогликемией на фоне отмены заместительной терапии надпочечниковой недостаточности в стационарных условиях: пиковый уровень кортизола на фоне достижения гипогликемии составил 2,52 нмоль/л, также отмечено выраженное повышение АКТГ, что подтвердило наличие первичной надпочечниковой недостаточности. Доза гидрокортизона увеличена до 15 мг/сут. Учитывая показатели электролитов и ренина, доза флудрокортизона оставлена прежней — 0,1 мг/сут.

В связи с дефицитом витамина B12, пациентка продолжала получать курсовое лечение цианкобаламином. При очередной эзофагогастродуоденоскопии в январе 2019 г. диагностирован атрофический гастрит, а также

выявлены антитела к внутреннему фактору Кастла (к париетальным клеткам желудка не обнаружены), что подтвердило аутоиммунный генез заболевания.

В январе 2019 г. заподозрен гипергонадотропный гипогонадизм, который верифицирован в феврале 2020 г.: на седьмой день менструального цикла ФСГ — 38,2 Ед/л (1,9–11,7), ЛГ — 21,7 Ед/л (2,6–12,1), эстрадиол — 78,8 пмоль/л (97–592). Вопрос об инициации заместительной гормональной терапии отложен в связи с тромбоцитозом (максимально до 542×10^9 кл/л (152–372); согласно результатам УЗИ органов брюшной полости, не обусловлен гипосплением) и необходимостью дополнительных исследований по рекомендации гематолога.

За период наблюдения неоднократно диагностированы рецидивы кандидоза пищевода, влагалища, а также слизистой оболочки полости рта, по поводу которых назначалось соответствующее лечение. По поводу гнездной алопеции трихологом назначались внутрикожные инъекции дипроспана с положительным эффектом.

В октябре 2021 г. пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию (средней степени тяжести). На фоне инфекционного заболевания отмечалось обострение кандидоза слизистых оболочек. После реконвалесценции появилась диарея с реактивным гепатитом, развился судорожный синдром. В период госпитализации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России диагностирована декомпенсация гипопаратиреоза, что потребовало назначения высоких доз альфакальцидола и карбоната кальция. С учетом диареи проводилось временное увеличение дозы гидрокортизона до 20 мг/сут. В связи с признаками передозировки флудрокортизоном, доза препарата уменьшена до 0,025 мг/сут. Несмотря на нецелевой показатель ТТГ, коррекция заместительной терапии левотироксином натрия не проводилась — в связи с диарейным синдромом и медикаментозной субкомпенсацией глюкокортикоидной недостаточности. Также после перенесенной новой коронавирусной инфекции отмечено прогрессирование алопеции до тотальной.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует нетипичное течение АПС 1 с поздней манифестацией основных компонентов синдрома и выявлением их на стадии минимальных клинических проявлений. Первым эндокринным компонентом, который, однако, не является основным, стал первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита. Как отмечалось ранее, аутоиммунные тиреопатии нередко развиваются в составе АПС 1. Более того, предполагается наличие ассоциации аутоиммунного тиреоидита при данном синдроме с мутацией в кодоне 228 (G228W) в гене *AIRE* [6]. Однако в отношении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, как первых компонентов АПС 1, литературные данные весьма ограничены. Таким образом, представленный нами клинический случай наглядно демонстрирует необходимость накопления клинических и генетических данных пациентов с АПС 1 для изучения генотип-фенотипических ассоциаций.

Несмотря на наличие у пациентки с 13 лет судорог, которые, с высокой вероятностью, были проявлением основного компонента АПС 1 — гипопаратиреоза, ди-

агноз был установлен только в возрасте 24 лет. Слизистый кандидоз диагностирован в возрасте 25 лет, однако не исключается субклиническое течение данного заболевания в более раннем возрасте. Аддисонического криза удалось избежать, вероятно, за счет приема глюкокортикостероидов по поводу алопеции, а также раннего выявления (на латентной стадии гипокортицизма) и назначения заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. Также у пациентки имелись другие аутоиммунные заболевания: алопеция, пернициозная анемия вследствие аутоиммунного гастрита, гипергонадотропный гипогонадизм, которые часто ассоциированы с АПС 1. Не исключается, что нетипичное течение синдрома обусловлено генетическими особенностями. Так, мутация c.821delG в гене *AIRE* ранее описана лишь у одного пациента [7] (в то время как мутация c.769C>T является самой часто встречаемой в российской популяции). Таким образом, представленный клинический случай подчеркивает необходимость продолжить изучение фенотип-генотипических корреляций при АПС 1.

Основная сложность данного клинического случая заключалась в подборе оптимальных доз препаратов кальция и активной формы витамина D. Несмотря на коррекцию терапии, соблюдение пациенткой диетических рекомендаций и динамический контроль показателей кальций-фосфорного обмена, достичь медикаментозной компенсации гипопаратиреоза не удавалось, что, очевидно, привело к развитию у пациентки осложненной катаракты. Кроме того, длительной субкомпенсацией заболевания обусловлена адаптация пациентки к хронической гипокальциемии и отсутствие специфических для гипопаратиреоза жалоб практически при каждой госпитализации в стационар. Вероятно, причиной сложностей при подборе доз препаратов кальция, альфакальцидола, а также левотироксина натрия являются лекарственные взаимодействия. Так, гидрокортизон снижает всасывание препаратов кальция [8]. Кроме того, получены данные, свидетельствующие в пользу влияния глюкокортикоидов на метаболизм витамина D: усиление инактивации 25(OH)витамина D и 1,25(OH)₂витамина D [9]. Вместе с тем препараты кальция могут нарушать всасывание левотироксина натрия [10]. Несмотря на соблюдение пациенткой рекомендаций по разобщению приема препаратов во времени, мы не исключаем лекарственные взаимодействия после абсорбции препаратов. Кроме того, по данным литературы, в 25% случаев компонентами АПС 1 становятся аутоиммунные гастроинтестинальные заболевания: аутоиммунный гастрит, мальабсорбция, стеаторея [7], что также существенно влияет на фармакокинетику препаратов. В связи с чем пациентке рекомендовано расширенное гастроэнтерологическое обследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика АПС часто затруднена. Выявление даже одного аутоиммунного заболевания у пациента должно насторожить врача в отношении потенциальной возможности наличия или развития в будущем АПС. Так, гипопаратиреоз является первым по частоте встречаемости компонентом АПС 1 [11], поэтому в случае его выявления необходимо провести скрининг других компонентов синдрома, в первую очередь

надпочечниковой недостаточности [12]. Однако нередко выявлению основных компонентов АПС 1 предшествует диагностика других аутоиммунных эндокринных заболеваний, в том числе щитовидной железы. Также, несмотря на то что заболевание в большинстве случаев манифестирует в детском и подростковом возрасте, следует помнить: любой из компонентов АПС 1 может развиваться и во взрослом возрасте.

При лечении пациентов с несколькими аутоиммунными эндокринными патологиями могут возникнуть трудности в подборе терапии, главным образом, в связи с вынужденной полипрагмазией, а также нарушением всасывания препаратов на фоне поражения органов желудочно-кишечного тракта. Учитывая сложности в подборе терапии, сочетание эндокринных и других аутоиммунных заболеваний, необходимость динамического наблюдения и своевременного выявления новых компонентов, пациентов с АПС 1 должна курировать мультидисциплинарная команда в условиях специализированных центров, а также при помощи телемедицинских технологий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Хронический послеоперационный и нехирургический гипопаратиреоз: предикторы осложнений заболевания и контроль диагностики, лечения и мониторинга пациентов с использованием систем поддержки принятия врачебных решений», регистрационный номер 123021300171-7.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Клиническая и экспериментальная тиреоидология».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6(5):270-277. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.40>
2. Lima Ferreira J, Simões de Carvalho F, Marques AP, et al. Hypoparathyroidism as the single major component for decades of autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;2020. doi: <https://doi.org/10.1530/edm-20-0083>
3. Björklund G, Pivin M, Hangan T, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. *Autoimmunity Reviews*, vol. 21, no. 8. Elsevier B.V., 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103135>
4. Garelli S et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an Italian survey on 158 patients. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(11):2493-2510. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01585-6>
5. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, et al. Clinical Variation of Autoimmune Polyendocrinopathy–Candidiasis–Ectodermal Dystrophy (APECED) in a Series of 68 Patients. *N Engl J Med*. 1990;322(26):1829-1836. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199006283222601>
6. Cetani F, Barbesino G, Borsari S, et al. A novel mutation of the autoimmune regulator gene in an Italian kindred with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, acting in a dominant fashion and strongly cosegregating with hypothyroid autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4747-52. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7884>
7. Orlova E.M. et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(9):3546-3556. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00139>
8. Homik J, Suarez-Almazor M.E, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1998. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000952>
9. Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, et al. Vitamin D and Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Front Horm Res*. 2018;50:149-160. doi: <https://doi.org/10.1159/000486078>
10. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of Calcium Carbonate on the Absorption of Levothyroxine. [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/>
11. Wang YB, et al. Characterization of the clinical and genetic spectrum of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Chinese case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01933-y>
12. Savvateeva EN, Yukina MY, Nuralieva NF, et al. Multiplex Autoantibody Detection in Patients with Autoimmune Polyglandular Syndromes. *International Journal of Molecular Sciences Article J. Mol. Sci*, 2021. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: nnurana@yandex.ru

Лавренюк Анастасия Андреевна [Anastasiia A. Lavreniuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>; eLibrary SPIN: 3864-2217; e-mail: lavanasta.box@gmail.com

Галеев Азат Сергеевич [Azat S. Galeev, MD]; e-mail: ellegaleev@yandex.ru

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 20.11.2023. Рукопись одобрена: 25.12.2023. Received: 20.11.2023. Accepted: 25.12.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Нуралиева Н.Ф., Лаврениук А.А., Галеев А.С., Юкина М.Ю., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Поздняя манифестация аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа гипопаратиреозом и аутоиммунным тиреоидитом // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2023. — Т. 19. — № 2. — С. 18-25. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12767>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nuralieva NF, Lavreniuk AA, Galeev AS, Yukina MYu, Platonova NM, Troshina EA. Late manifestation of autoimmune polyglandular syndrome type 1 with hypoparathyroidism and autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(2):18-25. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12767>

[illegible]