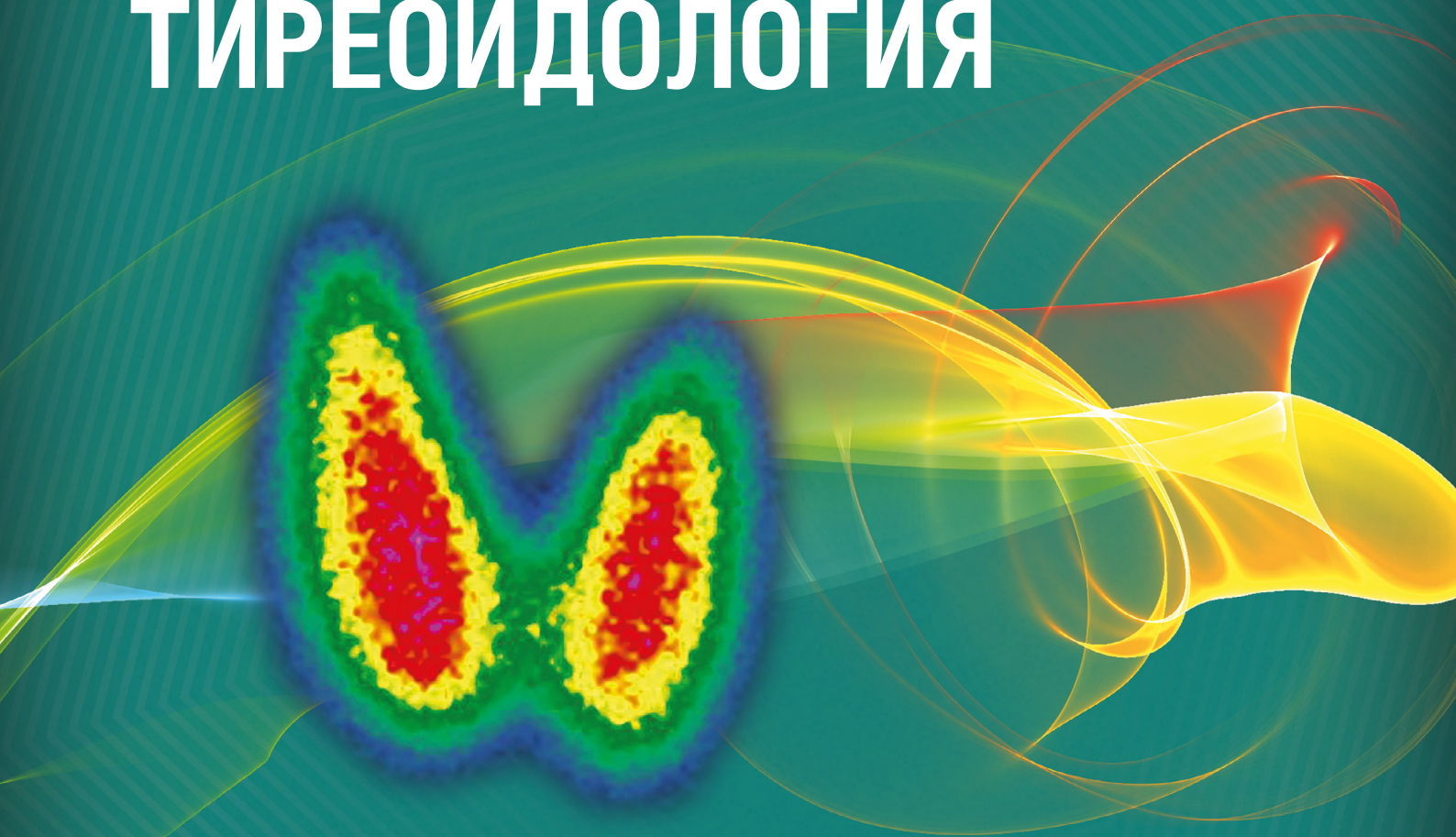


Научно-практический медицинский журнал

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

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ



Clinical and
experimental
thyroidology

TOM 19
2023
№4



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 тиреоидология

Том 19, №4 Октябрь-Декабрь 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 23.07.2024 г.
Подписано в печать 30.08.2024 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

ТРУХИНА Д.А.

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)
КИМ И.В., к.м.н. (Москва)
МАЛИЕВСКИЙ О.А., д.м.н., профессор (Уфа)
МОРГУНОВА Т.Б., к.м.н. (Москва)
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)
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)
ЦОЙ У.А., к.м.н. (С.-Петербург)

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 4 October-December 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

TRUKHINA D.A., MD (Moscow, Russia)

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)

KIM I.V., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

MORGUNOVA T.B., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

PETUNINA N.A., 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)

TSOY U.A., MD, PhD (Saint-Petersburg, 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

НАУЧНЫЙ ОБЗОР		REVIEW
---------------	--	--------

М.П. Казакова, А.А. Цкаева, Е.А. Старостина,
Е.А. Трошина
АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ — ЧТО НОВОГО?

4

Kazakova M.P., Tskaeva A.A., Starostina E.A., Troshina E.A.
AUTOIMMUNE THYROIDITIS — WHAT IS NEW?

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
--------------------	--	-------------

М.М. Гаджимурадова, А.С. Бондаренко,
П.А. Никифорович, Д.Г. Бельцевич
**ПРИЧИНЫ ТРУДНОСТЕЙ В ТРАКТОВКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
СЦИНТИГРАФИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С 99 МТС-
ПЕРТЕХНЕТАТОМ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
АВТОНОМИИ
УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БОЛЕЗНИ
ГРЕЙВСА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

13

Gadzhimuradova M.M., Bondarenko A.S.,
Nikiforovich P.A., Beltsevich D.G.
**REASONS FOR DIFFICULTIES IN THE INTERPRETATION
OF THYROID SCINTIGRAPHY RESULTS WITH 99MTC-
PERTECHNETATE IN FUNCTIONAL AUTONOMY OF THYROID
NODULES AND GRAVES' DISEASE: A CLINICAL CASE**

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ		SHORT
-------------------	--	-------

Е.Г. Дерябина
ПО СЛЕДАМ ЗОБНЫХ ЭКСПЕДИЦИЙ НА УРАЛЕ

18

Deryabina E.G.
**FOLLOWING THE FOOTSTEPS OF GOITER EXPEDITIONS
IN THE URALS**

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
---------------------	--	-----------

**ПРЕСС-РЕЛИЗ С КОНГРЕССА ОБЩЕСТВА
ЭНДОКРИНОЛОГИИ ENDO 2023**

28

**PRESS RELEASE FROM THE ENDOCRINE SOCIETY ENDO
2023 ANNUAL CONFERENCE**

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ — ЧТО НОВОГО?



© М.П. Казакова*, А.А. Цкаева, Е.А. Старостина, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В последнее время наблюдается устойчивый рост распространенности аутоиммунных заболеваний среди населения, что представляет собой значимую проблему в области здравоохранения. Одной из наиболее распространенных аутоиммунных патологий является аутоиммунный тиреоидит (АИТ). В свете отсутствия прогностических маркеров для предсказания исходов АИТ, таких как развитие гипотиреоза, возрастает необходимость в проведении молекулярно-генетических исследований аутоиммунных изменений, возникающих в рамках данного заболевания. Эти исследования могут способствовать разработке новых диагностических методов и выявлению ключевых аспектов патогенеза, воздействие на которые помогло бы предотвратить развитие аутоиммунного процесса. Одно из направлений таких исследований — анализ влияния факторов окружающей среды на течение аутоиммунного процесса. Исследование взаимосвязей между факторами и этапами патогенеза АИТ может предложить методы модификации этих факторов с целью профилактики прогрессирования заболевания. Изучение коморбидности аутоиммунных заболеваний, взаимосвязей патологий щитовидной железы (ЩЖ) разной этиологии способствует выделению групп высокого риска для последующего скрининга и раннего выявления. Таким образом, изучение молекулярно-биологической основы развития АИТ создает основу для разработки эффективных стратегий в профилактике, диагностике и терапии, направленных на улучшение качества жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный тиреоидит; щитовидная железа; патогенез аутоиммунного тиреоидита; методы диагностики; обзорная статья.

AUTOIMMUNE THYROIDITIS — WHAT IS NEW?

© Maira P. Kazakova*, Alla A. Tskaeva, Evgenia A. Starostina, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Recently, the prevalence of autoimmune diseases has been steadily increasing among the population, posing a significant problem for healthcare. One of the most common autoimmune pathologies is autoimmune thyroiditis (AIT). Due to the absence of prognostic markers to predict outcomes of AIT, such as the development of hypothyroidism, there is an increasing necessity for molecular-genetic research into the autoimmune changes occurring within this disease. This research is likely to contribute to the development of new diagnostic methods and the identification of key aspects of pathogenesis, thereby preventing the development of the autoimmune process. One area of research includes analyzing the impact of environmental factors on the autoimmune process. Investigating the relationships between factors and stages of AIT pathogenesis can form the basis for methods aimed at modifying these factors to prevent disease progression. Studying the comorbidity of autoimmune diseases and the relationships between various thyroid pathologies of different etiologies, helps identify high-risk groups for subsequent screening and early detection. Thus, exploring the molecular-biological basis of AIT development lays the foundation for developing effective strategies in prevention, diagnosis, and therapy, aimed at improving the quality of life of patients.

KEYWORDS: autoimmune thyroiditis; thyroid gland; pathogenesis of autoimmune thyroiditis; diagnostic methods; review article.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается тенденция к росту распространенности аутоиммунных заболеваний, при этом степень распространенности может различаться в зависимости от конкретного типа патологии. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) продолжает занимать лидирующее место. Простота диагностики, эффективность и доступность лечения позволяют относиться к АИТ, как к управляемой патологии. Однако вокруг одного из наиболее «доброкачественных» заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) до сих пор существует множество

околонаучных мифов [1]. Основными нерешенными вопросами являются отсутствие прогностических маркеров развития гипотиреоза в исходе АИТ, возможность профилактики прогрессирования дисфункции ЩЖ у пациентов с АИТ, взаимосвязь АИТ с другими аутоиммунными заболеваниями. Поиск решений обуславливает актуальность проведения молекулярных, генетических исследований, которые позволят уточнить молекулярно-биологическую картину АИТ, для формирования возможных стратегий профилактики, диагностики и терапии, направленных на улучшение качества жизни пациентов.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно существующим литературным данным, специалисты сталкиваются с существенными проблемами при попытке осуществить точную оценку и динамическое сравнение заболеваемости и распространенности аутоиммунных заболеваний, что связано со сложностями внедрения единых диагностических критериев и ведения статистических форм. В настоящее время отмечается рост распространенности аутоиммунных патологий, обусловленных как развитием и широким внедрением в практику новых доступных диагностических методов, так и влиянием множества окружающих факторов. В контексте аутоиммунных заболеваний АИТ является самой распространенной патологией. Данные метаанализа указывают, что средне-мировая распространенность АИТ среди взрослого населения составляет 7,5% [2]. Основным исходом АИТ является гипотиреоз, диагностика которого является рутинной практикой врачей всех специальностей. Своевременная компенсация гипотиреоза не приводит к развитию осложнений, снижающих продолжительность жизни пациентов.

Обширный перечень литературы демонстрирует доказанную ассоциацию аутоиммунных заболеваний друг с другом, а также отражает повышенную вероятность возникновения последующих аутоиммунных реакций в случае наличия первичного аутоиммунного заболевания.

АИТ является самым частым компонентом аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС) 2 и 3 типов, распространенность АИТ в составе АПС 2 типа составляет 70–90%, а в АПС 3 типа — около 20–30%. В практике врачей-эндокринологов самыми распространенными сочетанными аутоиммунными патологиями являются сахарный диабет (СД) 1 типа и АИТ. Согласно результатам метаанализа (Nederstigt et al., 2019), каждый 10-й пациент с СД 1 типа (СД1) имеет сопутствующий гипотиреоз, и каждый 4-й имеет повышенные показатели антител (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО). Согласно эпидемиологическому исследованию, проведенному в Великобритании, распространенность АИТ у пациентов с СД1 в 13,3 раза выше (ОР=13,3 95% ДИ [11,8–14,9]), чем в популяции [3]. В настоящее время особый интерес вызывает сочетанность аутоиммунных эндокринопатий с другими аутоиммунными заболеваниями (ревматическими, гастроэнтерологическими, кожными и др.). Ревматоидный артрит (РА) является одной из самых распространенных патологий, ассоциированных с АИТ. По данным исследования (Boelaert et al., 2010), проведенного в Великобритании, распространенность РА составила 4,24% среди пациентов с АИТ. В литературе описана ассоциация аутоиммунных заболеваний ЩЖ и системной красной волчанки (СКВ) (Ferrari et al., 2017), распространенность повышенных титров антител к ТПО у пациентов с СКВ, по данным некоторых исследований, достигает 20–60%, а гипотиреоз развивается в 2 раза чаще, чем в популяции «относительно» здоровых лиц. Учитывая высокую распространенность АИТ среди пациентов с имеющимся аутоиммунным заболеванием, а также отсутствие специфических симптомов гипотиреоза, важно однократно оценить АТ к ТПО для определения риска развития нарушений функции ЩЖ и далее оценивать уровень тиреотропного гормона (ТТГ)

для своевременной диагностики и более эффективного контроля заболеваний у данной группы лиц.

Взаимосвязь двух аутоиммунных заболеваний ЩЖ — АИТ и болезни Грейвса (БГ) — в настоящее время является одной из актуальных и интригующих тем. Распространенность положительных титров АТ к ТПО и/или АТ к тиреоглобулину (ТГ) у пациентов с БГ составляет около 60%. Переход БГ в гипотиреоз происходит в 10–15% случаев после проведения антитиреодной лекарственной терапии. Конверсия АИТ в БГ — это редкое явление. В литературном обзоре (Daramjav et al., 2023) проанализированы данные 50 зарегистрированных пациентов с АИТ, перешедшим в БГ. Было отмечено, что средняя продолжительность гипотиреоза до перехода в БГ составила 7 лет, при этом все пациенты получали терапию левотироксином натрия. У данных пациентов выявлена более высокая частота встречаемости эндокринной офтальмопатии (7,8%), чем в среднем у пациентов с АИТ (4,3%). Существует несколько предположений о причинах радикального перехода от одной формы аутоиммунного заболевания ЩЖ к другой. Одной из них является наличие АТ к рТТГ у пациентов с АИТ, с преобладанием блокирующих антител над стимулирующими. При переключении блокирующих антител на стимулирующие — изменение их концентрации, аффинности и эффективности — происходит стимуляция фолликулярных клеток ЩЖ, что приводит к гиперпродукции тиреоидных гормонов. Изменение баланса стимулирующих и блокирующих антител может происходить под влиянием терапии левотироксином натрия, а также под действием внешних факторов (вирусной инфекции, облучения области шеи). Однако однозначного подтверждения данной теории в настоящее время нет, так как не всем пациентам с АИТ измеряют АТ к рТТГ.

Эпидемиологические данные о распространенности АИТ остаются ограниченными и противоречивыми. Некоторые исследования не выявляют увеличения распространенности АИТ за последние десятилетия, а другие отмечают ее снижение. Тем не менее делать однозначные выводы о положительных тенденциях в распространенности этого заболевания не представляется возможным. Сдержанный рост данной патологии, вероятнее всего, обусловлен оценкой АИТ только среди пациентов, получающих левотироксин натрия по причине гипотиреоза, и отсутствием официальной информации о распространенности «носительства» антител к тканям ЩЖ. Для точного учета и анализа эпидемиологической ситуации необходимо улучшить систему сбора данных.

ГЕНЕТИКА

В основе развития АИТ лежит сложное взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды. Семейные случаи заболевания составляют 20–30% случаев АИТ (ОР=16,9). У монозиготных близнецов вероятность развития АИТ составляет 29–55%, у dizиготных 0–7%. У 50% братьев и сестер пациентов с АИТ в крови определяются положительные титры АТ к тканям ЩЖ [4]. В настоящее время оценена важность как основного комплекса гистосовместимости (Jacobson, Ansari, 2018), так и генов, не относящихся к нему, как фактора предрасположенности к развитию аутоиммунных

заболеваний. В общегеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) доказана связь между развитием АИТ, наличием высокого титра АТ к тканям ЩЖ и некоторых генов, большинство из которых ответственны за функцию Т-лимфоцитов: *IL2RA*, человеческий лейкоцитарный антиген (*HLA*), *PTPN22* и *CTLA4*, *FCRL3*, ген рецептора *ТТГ* (*TSH-R*) [5]. Также обнаружена взаимосвязь с геном, ответственным за морфогенез ЩЖ в части связывания элементов ответа с ТГ и ТПО - *FOXE1*; и генами, экспрессируемыми на CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах, — *GDCG4p14* и *RNASET2*, и во время созревания В-лимфоцитов — *BACH2* [6].

РОЛЬ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Важную роль в развитии заболеваний ЩЖ играют макро- и микроэлементы, являющиеся факторами регуляции функциональной активности органов и систем в организме человека. Микроэлементы, такие как йод и селен, являются составляющими белков, которые занимают ключевую роль в регуляции функций тироцитов и входят в состав важных ферментов, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов. В настоящее время особое внимание уделяется изучению роли селена в развитии АИТ. Селен входит в состав селеносодержащих белков (глутатионпероксидазы, йодтиронин-дейодиназа, тиоредоксинредуктазы, селенопротеинов, метионинсульфоксидредуктазы), участвует в процессах антиоксидантной защиты тироцитов, конверсии активных форм тиреоидных гормонов и поддержании клеточного гомеостаза, также обладает иммуномодулирующими свойствами [7]. Данные эпидемиологических исследований, изучающих дефицит селена в организме человека, как фактор риска развития заболеваний ЩЖ, не однозначны. Многие исследования показывают более высокую распространенность как структурных, так и аутоиммунных заболеваний ЩЖ в зонах с низким содержанием селена в почве [8, 9]. Однако в других корреляционной связи между уровнем микроэлементов в крови и распространенностью зоба, носительства АТ к ТПО и нарушений функции ЩЖ выявлено не было [10]. Однако у пациентов с наличием АИТ в большинстве случаев диагностируется дефицит селена в крови [11], что обуславливает актуальность исследований влияния терапии препаратами селена на течение и исход АИТ. Данная работа активно проводится последнее десятилетие, однако однозначных выводов об улучшении функции ЩЖ у пациентов с БГ и АИТ на фоне терапии нет [12]. Во время лечения селеном отмечается снижение концентрации АТ к ТПО в крови, без изменения функции ЩЖ [13], однако в исследованиях Yifang Hu, Wenwen Feng снижение происходит только у пациентов с исходным дефицитом. Также в группе пациентов со сниженным уровнем селена и субклиническим гипотиреозом на фоне терапии препаратами селена отмечалось снижение ТТГ, когда в группах «условно здоровых» лиц данная терапия приводила к повышению ТТГ — данные результаты в исследованиях единичны. Учитывая расхождение результатов многочисленных исследований, рекомендация терапии селеном с целью профилактики прогрессирования нарушений функции ЩЖ пациентам с АИТ сомнительна.

Витамин D — секостероидный по строению, жирорастворимый витамин, получаемый с пищей или синтезируемый в коже человека под воздействием ультрафио-

летового излучения [14]. Множество крупномасштабных исследований, включая систематические обзоры и мета-анализы, показали, что дефицит витамина D связан с более высокой распространенностью АИТ в определенных группах населения, включая детей, подростков и лиц, страдающих ожирением [15, 16, 17, 18]. Так, мета-анализ обсервационных исследований, проведенных Taheriniya S., Arab A. et al., продемонстрировал более низкие уровни витамина D у пациентов АИТ относительно здоровых добровольцев. Аналогичные результаты представили Štefanić M., Tokić S. Однако присутствие факторов (неоднородность исследуемой популяции, сезонность забора крови, вредные привычки), способных исказить результаты, ограничивает возможность формирования однозначных выводов [19]. Также на формирование выводов влияет наличие работ, по результатам которых не было обнаружено существенных различий в уровнях витамина D между пациентами с АИТ на всех стадиях заболевания и контрольной группой [20].

Отдельно изучается корреляция между уровнем витамина D и титром антитиреоидных АТ. Многие исследования доказали четкую взаимосвязь между низким уровнем витамина D и титрами АТ, а именно снижением титров антитиреоидных АТ после восполнения дефицита витамина D [21]. Отмечается роль витамина D и в профилактике развития аутоиммунных процессов. По данным рандомизированного контролируемого исследования VITAL (США), в котором приняли участие 25 871 человек, прием колекальциферола в дозе 2000 МЕ в сутки в течение 5 лет снизил риск развития любого аутоиммунного заболевания на 22% [22].

Большая часть работ, в которых проводилась оценка взаимосвязи витамина D и АИТ, сосредоточена на уровне АТ к ЩЖ, как основном маркере аутоиммунной агрессии. Однако потенциальная взаимосвязь может касаться и других иммунологических механизмов. Так, Botelho et al. в результате своего исследования пациентов с АИТ (n=88) и здоровых добровольцев (n=71) не выявили значимой корреляции между уровнем 25(OH)D и уровнями ИЛ-2, ИЛ-4 и ИФ-γ в сыворотке крови, при этом отметили положительную корреляцию между ИЛ-17, ФНО-α и ИЛ-5 [23]. Согласно исследованиям, витамин D поддерживает баланс между Th1/Th2 лимфоцитами, ингибирует развитие Th17 лимфоцитов и способствует дифференцировке Treg, которые, секретируя противовоспалительные цитокины, подавляют усиление аутоиммунного ответа [24, 25]. В-лимфоциты, продуцирующие АТ, также экспрессируют рецептор витамина D. Воздействуя путем ингибирования на дифференцировку наивных В-лимфоцитов и их созревание до плазматических клеток, потенциально снижаться выработка АТ. Rolf et al. аналогично представили витамин D как иммуномодулирующий гормон и указали четыре потенциальных механизма воздействия на аутоиммунитет при АИТ: (1) предотвращение АПК-зависимой активации Т-клеток; (2) понижающая регуляция экспрессии гена *HLAII* в ЩЖ; (3) влияние на В-лимфоциты и (4) восстановление соотношения Th17/Tregs [26, 27].

В будущих исследованиях необходимо продолжить изучение сложной взаимосвязи между витамином D и АИТ, а также влияние добавок витамина D на различные иммунологические маркеры и клинические исходы. Эти

знания будут способствовать лучшему пониманию патогенетических особенностей и послужат основой для потенциальных терапевтических стратегий для людей с АИТ.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ АИТ

С целью поиска новых диагностических маркеров прогрессирования АИТ, целевых молекул для создания таргетной иммунологической терапии, в настоящее время научные исследования направлены на подробное изучение патогенеза АИТ.

Мышиные модели являются ключом к изучению молекулярно-генетических механизмов многих патологий, в том числе аутоиммунных. Экспериментальные животные модели аутоиммунных заболеваний бывают спонтанные и индуцированные. Животные модели АИТ достигаются путем классической иммунизации восприимчивых мышей аутоантигенами ЩЖ или более продвинутыми методами, такими как использование аденовирусного вектора, несущего человеческие последовательности ключевых аутоантигенов ЩЖ. Наиболее изученная индуцированная модель — мыши линии NOD (Non-obese diabetic). Согласно протоколам индукции АИТ (использование йодосодержащей питьевой воды — 0,05% NaI), у данных мышей наблюдаются следующие процессы: на 3–4 неделю использования питьевой воды с высокой концентрацией йода обнаружены признаки хронического воспаления в крови, повышенные концентрации АТ к ТГ и АТ к ТПО в крови у животных, активная секреция провоспалительных цитокинов, клеточная инфильтрация (CD4+/CD8+ Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK клетки, дендритные клетки) ткани ЩЖ, активация антителозависимой цитотоксичности клеток, которая приводит к лизису тироцитов, атрофии ЩЖ; выявлены повышенные концентрации перфорина, гранзима, ИФ-γ и ФНО-α, поддерживающих хроническое воспаление. Потеря им-

мунологической толерантности за счет снижения активности Т-регуляторного звена приводит к развитию АИТ в 100% иммунизации [28, 29].

На основании данных научных исследований показано, что в основе развития АИТ лежат патологические процессы взаимодействия клеточного и гуморального звеньев иммунитета, которые приводят к формированию нарушенной ауто толерантности. Прогрессирование АИТ может быть результатом потери центральной толерантности (дефекты селекции Т-лимфоцитов в тимусе), дисфункции периферической толерантности (дефекты апоптоза аутореактивных Т-лимфоцитов и ингибирования активности Т-регуляторных клеток), нарушения процессов анергии. В настоящее время остаются нерешенными вопросы: какой антиген является основным в инициации процессов нарушения аутоиммунитета и какой процесс является первичным в развитии АИТ? Исследования не позволяют дать однозначный ответ. Однако известно, что дефекты презентации антигенов, накопление антигенпрезентирующих клеток (АПК), таких как макрофаги и дендритные клетки, в ЩЖ и аномальная экспрессия молекул МНС класса II фолликулярными клетками ЩЖ под действием ИФ-γ иницируют активацию Т-лимфоцитов и представляют собой ключевые механизмы, ведущие к развитию АИТ, которые активизируют и поддерживают процессы воспаления и разрушения ЩЖ (Ajjan, Weetman, 2007; Sarah et al., 2018). Презентация антигенов ЩЖ АПК приводит к активации процессов дифференцировки Т-лимфоцитов (CD4+) в Т-хелперы 1 и 2 типов (Th1, Th2), Т17-хелперы (Th17) и Т-регуляторные клетки (Treg), и индукции нескольких механизмов, которые запускают процессы разрушения ЩЖ (рис. 1). Th1-лимфоциты секретируют ИЛ-2, ИЛ-12, ИФ-γ, ФНО-α и активируют в основном цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги, которые нацелены на разрушение фолликулярных клеток ЩЖ (фагоцитоз, активация апоптоза). Th2-лимфоциты, продуцируя ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, активируют В-лимфоциты,

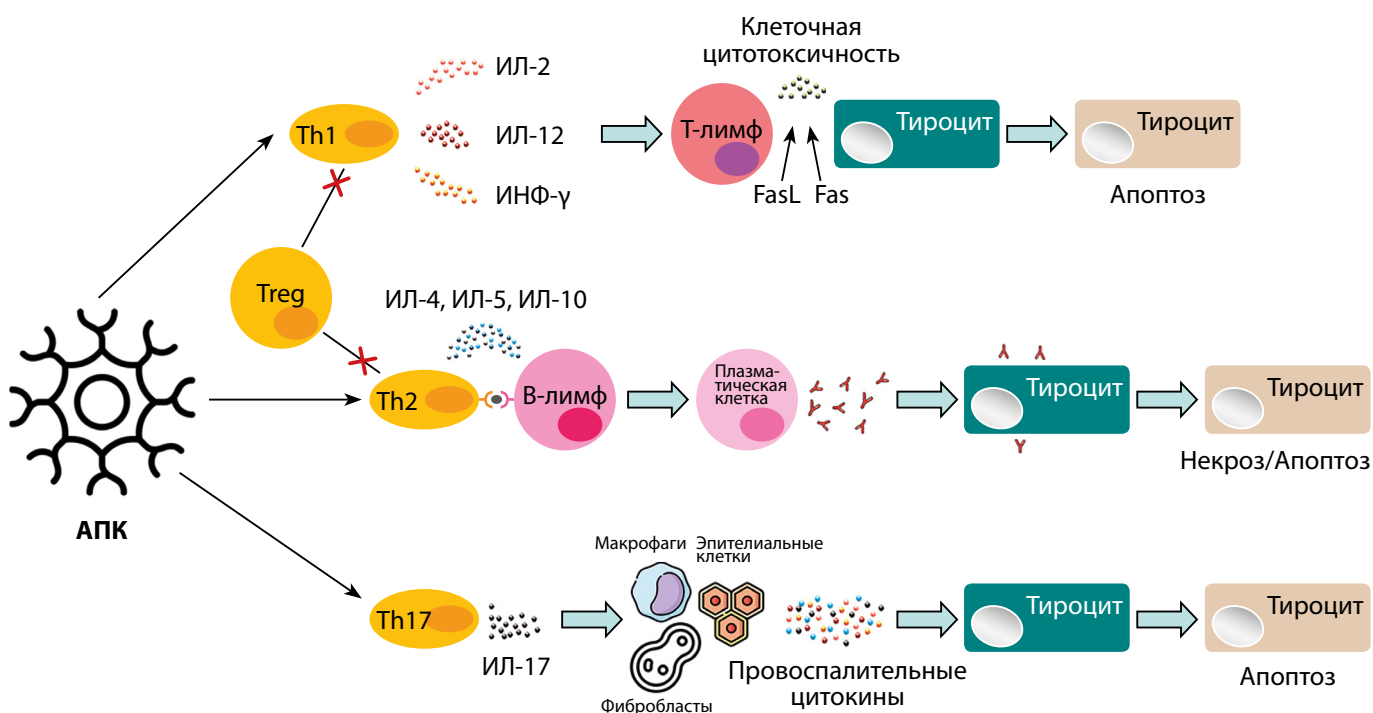


Рисунок 1. Механизмы разрушения ткани ЩЖ при АИТ (адапт. European Thyroid Journal 11, 1; 10.1530/ETJ-21-0024).

инициируют процессы выработки аутоантител к аутоантигенам ЩЖ, которые запускают антитело зависимую цитотоксичность и активацию комплемента, приводя к апоптозу тироцитов.

В последнее десятилетие иммунологические исследования все чаще выделяют ключевую роль баланса Th1/Th2 в поддержании иммунного гомеостаза и развитии АИТ. Дисбаланс Th1/Th2, выражающийся в преобладании клеток одного типа над другим, был идентифицирован в ряде работ как ключевой фактор в развитии и прогрессировании АИТ (O'Garra A. & Arai N., 2000; Veldhoen M., Hocking R.J., Atkins C.J., Locksley R.M., Stockinger B., 2006). Эти данные подкрепляются более современными исследованиями, в которых обнаруживается, что сбой в регуляции между Th1- и Th2-клетками может способствовать не только развитию, но и процессу поддержания аутоиммунитета.

Кроме того, внимание исследователей привлекают недавно выявленные подтипы Т-лимфоцитов, включая Th17 и регуляторные Т-клетки (Treg), которые играют важную роль в поддержании иммунного ответа и развитии аутоиммунных реакций (Zhu J., Yamane H., Paul W.E., 2010). Недавние данные указывают на важность изучения роли Th17- и Treg-клеток наряду с классическим дисбалансом Th1/Th2 в контексте аутоиммунных заболеваний, включая АИТ, что может открыть новые подходы к лечению и профилактике таких заболеваний (Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K., 2009).

Основной функцией Treg является подавление патологического иммунного ответа. Данную задачу Treg выполняют с помощью запуска каскада реакций и продукции ряда цитокинов- ФНО- α , β , ИЛ-10, ИЛ-35. По данным исследований, у пациентов с АИТ количество Treg, обладающих супрессивными свойствами, было снижено и определялись субпопуляции Treg, которые не обладали иммуносупрессивными свойствами [30].

Th17-лимфоциты секретируют ИЛ-17, способствуя запуску процессов апоптоза и некроза тироцитов, за счет стимуляции макрофагов, фибробластов и эпителиальных клеток. Примечательно, что при АИТ наблюдается дисбаланс Th17/Treg: снижение количества и ослабление Treg-лимфоцитов, которые противодействуют противовоспалительной активности Th17, что приводит к увеличению Th17-лимфоцитов (Yu et al., 2019; Zhang et al., 2020). Активация провоспалительных Th17 и ослабление Tregs рассматриваются как два ключевых механизма, способствующих потере самотолерантности и прогрессированию аутоиммунных нарушений при АИТ. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что терапевтическое вмешательство с целью коррективировки соотношения Th17/Treg может быть потенциальным направлением для разработки новых методов лечения АИТ, направленных на восстановление иммунного баланса.

Важным компонентом патогенеза АИТ является не только активация клеточного звена иммунитета, но и активация гуморального иммунитета против антигенов ЩЖ. Выработка аутоантител способствует усилению аутоиммунного ответа. Основными тиреоидными антигенами, которые могут индуцировать опосредованный антителами иммунный ответ, являются: ТГ, ТПО и активно изучаемые пендрин и симпортер Na/I (NIS). АТ к ТПО в настоящее время остаются единственным прогности-

ческим маркером гипотиреоза при АИТ. Учитывая внутриколлоидное функционирование ТПО, данный фермент не может инициировать выработку аутореактивных АТ в связи с невозможностью проникновения АТ через плотные соединения тироцитов для связывания с антигеном. Тем не менее в условиях, когда эти соединения нарушены, АТ к ТПО могут способствовать развитию аутоиммунного ответа, в том числе через комплемент- и антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, что ведет к прогрессированию разрушения тканей и усилению воспалительной реакции в ЩЖ [31].

АТ к ТГ играют вспомогательную, но не менее значимую роль в патогенезе АИТ (более 90% пациентов с АИТ имеют положительный титр АТ к ТГ в крови). Данный антиген является спусковым фактором активации NK-клеток и макрофагов, которые с помощью процессов клеточно-опосредованной цитотоксичности приводят к уничтожению тироцитов. Исследования на животных моделях АИТ показали, что АТ к ТГ появляются ранее, чем АТ к ТПО, что предполагает первоначальное участие ТГ в активации Т и В клеточных звеньев аутоиммуннологической толерантности. АТ к пендрину и NIS могут быть обнаружены у некоторых пациентов с АИТ, однако четкого понимания их роли в развитии аутоиммунного процесса и их клинической значимости в настоящее время нет [32]. Требуются дополнительные исследования для определения возможности использования данных АТ в рамках диагностики и прогноза у пациентов с АИТ [32].

Продукция антител является основной функцией В-лимфоцитов. Кроме того, эти клетки способствуют аутоиммунному ответу за счет представления антигена Т-лимфоцитам, дополнительно усугубляя воспалительный процесс в ЩЖ. В 2002 г. среди популяции В-лимфоцитов были выделены клетки, обладающие регуляторной активностью. С помощью выработки противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-35, ТФР- β) цитотоксических молекул гранзима В и активации поверхностных молекул FASL, PDL-1 В-регуляторные лимфоциты (Breg) поддерживают периферическую толерантность, подавляя иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами, особенно Th1, Th17, активируя процессы апоптоза Т-лимфоцитов, а также активируя конверсию Т-регуляторных клеток. Согласно результатам исследований, у пациентов с АИТ в периферической крови выявляется или сниженное количество Breg в сравнении со «здоровыми» донорами, или нормальное, или повышенное количество, сопровождается дисфункцией клеток, характеризующейся недостаточностью экспрессии ИЛ-10 [34].

Согласно исследованиям, проведенным на базе ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, совместно с ФГБУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова установлены различия в содержании регуляторных клеток (CD19hiCD38hiD24hi В reg) при инкубации *in vitro* без дополнительной активации в крови у пациентов с АИТ и «здоровых» доноров. Обращает на себя внимание, что достоверные различия выявлены в группе «носителей» аутоантител к тканям ЩЖ (1,75%; 3,0%; $p=0,0003$) и у пациентов с гипотиреозом в исходе АИТ в составе АПС (1,5%; 3,0%; $p=0,0002$). Однако снижение индукции Breg ИЛ-10 наблюдалось только в группе пациентов с гипотиреозом в исходе АИТ в составе АПС (2,3%, $p=0,04$), в то время как в группе «носителей» АТ к тканям

ЩЖ индукция была сопоставима с группой «здоровых» доноров. Данные наблюдения требуют дальнейшего изучения.

Для итогового понимания важности взаимодействия нескольких факторов в развитии АИТ А.Р. Weetman представил Швейцарскую модель патогенеза АИТ, аналогично «швейцарскому сыру» с его множественными «дырами», где каждая «дыра» символизирует различные факторы — генетические, окружающей среды. Заболевание может проявиться только тогда, когда все эти «дыры» совпадают таким образом, что через них может пройти стрела, символизируя возникновение болезни [35].

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ АИТ

Диагностика АИТ в настоящее время включает анализ клинической картины, лабораторные данные (анализ крови на АТ к ТПО и АТ к ТГ, ТТГ) и визуализирующие исследования (УЗ-картина аутоиммунного процесса). Учитывая неспецифичность клинической картины, первоочередное значение в диагностике приобретают лабораторные тесты и визуализирующие методики, что подчеркивает необходимость комплексного подхода.

Имеющийся диагностический спектр является недостаточным. В 5–10% случаев встречаются серонегативные формы АИТ, при которых выявлен гипотиреоз, однако титры АТ к ТПО и АТ к ТГ отрицательны [36]. УЗ-диагностика является операторозависимым методом, при отсутствии «насмотренности» возникают трудности дифференцировки УЗ-картины аутоиммунного процесса и наличия истинных узловых новообразований. Активное внедрение искусственного интеллекта, как помощника врача, является приоритетным направлением в лучевой диагностике, позволяет улучшить точность и эффективность обнаружения изменений в ЩЖ. Методы машинного обучения, анализируя ультразвуковые изображения, позволяют обнаруживать характерные признаки АИТ, обеспечивая более воспроизводимые и объективные результаты по сравнению с традиционными подходами.

МикроРНК — это малые некодирующие РНК, ключевые регуляторы экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, играющие важную роль в разнообразных биологических процессах, включая дифференциацию, пролиферацию и апоптоз клеток. Изменения уровня экспрессии специфических микроРНК могут влиять на эти процессы, приводя к развитию заболеваний. Актуальные исследования рассматривают роль микроРНК в патогенезе АИТ и их потенциальное применение в диагностике и терапии [37]. МикроРНК-146а ассоциируется с регуляцией воспаления и иммунного ответа, что позволяет рассматривать данную молекулу значимым маркером для АИТ. Она также влияет на регуляцию Treg, подчеркивая свою роль не только в АИТ, но и БГ [38]. МикроРНК-301а участвует в регуляции активации NF-κB, важных для функционирования Th17-лимфоцитов, которые играют ключевую роль в иммунном ответе и развитии АИТ. Повышение микроРНК-301а-5p у пациентов с АИТ также рассматривается как возможный диагностический маркер данного заболевания [39, 40]. В целом анализ профилей экспрессии микроРНК и их целевых генов в контексте заболеваний ЩЖ и других

аутоиммунных состояний представляет важный шаг к пониманию механизмов заболеваний и разработке новых терапевтических подходов. Тем не менее для комплексного понимания этих механизмов требуются дополнительные исследования.

Ввиду многообразия клеточных популяций в крови и возникающих трудностей при идентификации специфических изменений, обусловленных сосуществованием множественных патологий у одного человека, особое внимание уделяется необходимости проведения детального анализа клеточных компонентов непосредственно в тканях пораженных органов. Современные исследования, посвященные изучению АИТ, сосредоточены на идентификации и характеристике специфических аутореактивных В-лимфоцитов, а также на изучении молекулярной структуры их специфичных рецепторов и формировании соответствующих библиотек антител. В то же время технические сложности, связанные с обработкой тканей ЩЖ, и ограниченное количество экстрагируемых специализированных клеток ставят перед научным сообществом задачу разработки уточненных методологических подходов для обеспечения достоверности исследовательских результатов.

В контексте исследований аутоиммунных заболеваний особый интерес представляет разработка мультиплексных иммуноаналитических методов, способных выявлять сигнатуры аутоантител, для ранней диагностики ассоциированных патологий. Активно разрабатываются экспериментальные наборы усовершенствованных биочипов, обеспечивающих возможность одновременного обнаружения множества антител.

В перспективе предвидятся новые направления в молекулярных и генетических исследованиях АИТ, включая разрешение существующих проблем в стандартизации диагностических критериев.

АИТ И ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В течение последних нескольких десятилетий наблюдается значительное увеличение распространенности АИТ и рака щитовидной железы (РЩЖ), что представляет новые научные вызовы для медицинского сообщества (рис. 2). Рост количества диагностируемых случаев может быть связан как с совершенствованием методологии скрининга и диагностики, так и с реальным увеличением инцидентности данных патологий. Также предполагается наличие потенциальных ассоциаций указанных заболеваний. РЩЖ и АИТ представляют собой патологические состояния, занимающие противоположные положения в спектре нарушений иммунного ответа организма. В контексте РЩЖ иммунная система демонстрирует толерантность к опухолевым клеткам, что способствует их прогрессирующему росту без адекватного противодействия со стороны иммунной системы. В случае АИТ иммунный ответ приобретает деструктивный характер, приводя к нарушению функции органа [41]. В то время как механизмы, приводящие к развитию узловых образований в ЩЖ в результате хронического дефицита йода, хорошо изучены и подкреплены обширной научной базой, патогенез РЩЖ при АИТ все еще остается в значительной степени неясным. При недостатке йода наблюдается снижение производства тироксина и трийодтиронина, что в соответствии

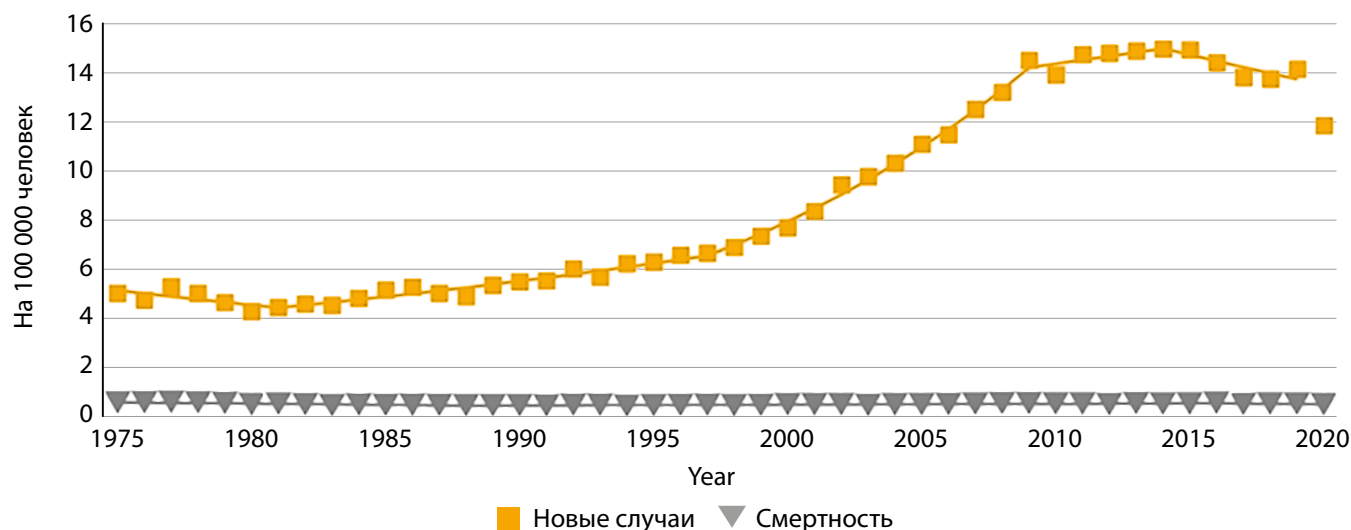


Рисунок 2. Рост распространенности РЩЖ (данные Национального института рака).

с принципом обратной связи ведет к увеличению секреции ТТГ. Активация ТТГ вызывает гипертрофию и гиперплазию клеток ЩЖ как компенсаторный ответ на хронический дефицит йода. Неравномерная пролиферация тиреоцитов может способствовать формированию узлов, подверженных кистозной дегенерации, кровоизлияниям и кальцификации [42]. Высокая распространенность заболеваний ЩЖ, ассоциированных с дефицитом йода, в частности многоузловой зоба, в регионах с подтвержденным хроническим дефицитом йода была многократно продемонстрирована и в ходе наших исследований [43, 44]. Наши результаты подчеркивают исключительно важную роль адекватного поступления йода в профилактике заболеваний ЩЖ. С учетом этого можно предположить, что некомпенсированный гипотиреоз, возникающий при АИТ, может также значительно увеличивать риск развития РЩЖ. Повышенные уровни ТТГ могут стимулировать пролиферацию фолликулярного эпителия, создавая предпосылки для развития злокачественных образований. Однако представление о гиперстимуляции ТТГ ткани ЩЖ, как единственной причине развития узловых образований и РЩЖ, ставится под сомнение при анализе результатов крупномасштабных исследований. Было обнаружено, что риск развития РЩЖ выше у пациентов с асимптоматической формой АИТ. В частности, значительный риск развития рака наблюдается у пациентов с нормальной функцией ЩЖ при наличии АТ к ТПО, тогда как у пациентов с гипотиреозом и высокими титрами антител к ТПО риск развития РЩЖ оказывается ниже [41]. Недавний систематический обзор, охватывающий 4785 публикаций по теме ассоциации РЩЖ и аутоиммунных заболеваний ЩЖ, обнаружил значимую связь между АИТ и определенными типами РЩЖ [44]. Результаты показали, что АИТ играет значительную роль в развитии папиллярного РЩЖ. В то же время нет подтверждения значимой ассоциации между АИТ и анапластическим и фолликулярным РЩЖ [44]. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи АИТ и РЩЖ, могут включать хроническое воспаление, создающее условия, благоприятствующие опухолевому росту, нарушения нормальной регуляции клеточного роста и апоптоза. Аутоантитела и иммунные клетки, задействованные в аутоиммунных процессах, могут влиять на молекулярные пути, участвующие в развитии рака, например, через

модификацию сигнальных путей, регулирующих клеточное деление и дифференцировку клеток. Неопределенность в механизмах и гетерогенность РЩЖ, вызванные нарушением иммунологической толерантности, требуют от научного сообщества разработки новых диагностических и терапевтических подходов, учитывающих молекулярные и клеточные аспекты аутоиммунитета и канцерогенеза, для целенаправленной профилактики и лечения.

Феномен сочетания АИТ и ревматических заболеваний (РЗ) у одного пациента входит в состав так называемого аутоиммунного полигланулярного синдрома (АПС/МАС-3Д). Неоднократно доказано, что частота встречаемости АИТ намного выше у пациентов с РА, синдромом Шегрена, СКВ и др. относительно общей популяции, но многие аспекты еще предстоит прояснить. Для данных пациентов необходимо учитывать возможное взаимное влияние патологических процессов на клиническую картину заболевания, маскируя или утяжеляя состояние пациента [45, 46]. Предполагается, что эффекты различных препаратов, широко используемых в лечении РЗ, могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на функциональный статус ЩЖ. Активно обсуждается роль биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (bDMARDs) в снижении риска развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ у пациентов с РА [47, 48]. Не диагностированные эндокринопатии могут быть причиной усиления метаболических нарушений, наблюдаемых при РЗ, вызывать неэффективность лечения, а также увеличивать частоту осложнений. Вопросы генетических и эпигенетических основ, прогностической роли одного заболевания при другом все еще остаются нерешенными. Оценка аутоиммунитета и функционального статуса ЩЖ может входить в состав скрининга у пациентов с РЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги вышесказанному, необходимо отметить, что, хотя АИТ является одним из самых распространенных аутоиммунных заболеваний, известные о нем данные — это лишь «вершина айсберга». В обзоре представлена обновленная информация о последних разработках и исследованиях в этой области. Хотя многие генетические

факторы и факторы окружающей среды, которые могут вызвать аутоиммунный ответ, были идентифицированы, точные патогенетические механизмы АИТ все еще неизвестны. Особое внимание уделяется значению эпигенетических факторов. Роль как клеточного, так и гуморального иммунитета на сегодняшний день остается предметом обсуждения и требует дальнейшего исследования. Лечение, которое в настоящее время фокусируется на терапии левотироксином натрия и купировании клинических симптомов заболевания, в будущем должно воздействовать на аутоиммунный механизм, вызывающий деструктивные процессы в тиреоидной ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ №22-15-00135.

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

Участие авторов. Все 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Герасимов Г.А., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Мифы отечественной тиреологии и аутоиммунный тиреозит // *Consilium Medicum*. — 2001. — Т. 3. — №11. — С. 525-531. [Gerasimov GA, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. Mify otechestvennoy tireologii i autoimmunnyy tireozit // *Consilium Medicum*. 2001;3(11):525-531 (In Russ.).]
2. Kolanu ND, Awan NA, Butt AI, Reza T, et al. From Antibodies to Artificial Intelligence: A Comprehensive Review of Diagnostic Challenges in Hashimoto's Thyroiditis. *Cureus*. 2024;16(2):e54393. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.54393>
3. Nathalie C, Shivani M, Jan YV, Geert V, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *The Lancet*. 2023;401:1878-1890. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00457-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00457-9)
4. Tomer Y, Davies TF. Searching for the Autoimmune Thyroid Disease Susceptibility Genes: From Gene Mapping to Gene Function. *Endocr Rev*. 2003;24(5):694-717. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2002-0030>
5. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):174-180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>
6. Simmonds MJ. GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(5):277-287. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.56>
7. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2018. — Т. 14. — №4. — С. 192-205. [Troshina EA, Senyushkina ES, Terekhova MA. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid disease. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(4):192-205. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/ket10157>.
8. Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2222>
9. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, Schomburg L, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(4):584-90. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12185>
10. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Иоутси В.А., Никанкина Л.В. Исследование микроэлементов сыворотки крови в сопоставлении со структурно-функциональными характеристиками зоба и носительством антитиреоидных антител в ряде регионов России // *Вопросы питания*. — 2022. — Т. 91. — № 6. — С. 85-91. [Troshina EA, Senyushkina ES, Ioutsy VA, Nikankina LV. Issledovanie mikroelementov syvorotki krovi v sopostavlenii so strukturno-funktsional'nymi harakteristikami zoba i nositel'stvom antitireoidnyh antitel v ryade regionov Rossii. *Voprosy pitaniya*. 2022;91(6):85-91 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/0042-8833-2022-91-6-85-91>
11. Federige MAF, Romaldini JH, Miklos A, Koike MK, et al. Serum selenium and selenoprotein-p levels in autoimmune thyroid diseases patients in a select center: A transversal study. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(6):600-7. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000309>
12. Wang F, Li C, Li S, Cui L, Zhao J, Liao L. Selenium and thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1133000. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133000>
13. Li Y, Zuo X, Hua C, Zhao Y, Pei X, Tian M. Effects of Selenium Supplement on B Lymphocyte Activity in Experimental Autoimmune Thyroiditis Rats. *Int J Endocrinol*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9439344>
14. Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т.21. — №4. — С. 84-90. [Pigarova EA, Mazurina NV, Troshina EA. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):84-90 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190342>
15. Taheriniya S, Arab A, Hadi A, Fadel A, Askari G. Vitamin D and Thyroid Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *BMC Endocr Disord*. 2021;21:171. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00831-5>
16. Štefanić M, Tokić S. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Relation to Hashimoto's Thyroiditis: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression of Observational Studies. *Eur. J. Nutr*. 2020;59:859-872. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01991-w>
17. Evliyaoğlu O, Acar M, Özçabı B, Erginöz E, et al. Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: A Critical Vitamin D Level for This Association? *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2015;7:128-133. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2011>
18. De Pergola G, Triggiani V, Bartolomeo N, Giagulli VA, et al. Low 25 Hydroxyvitamin D Levels Are Independently Associated with Autoimmune Thyroiditis in a Cohort of Apparently Healthy Overweight and Obese Subjects. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2018;18:646-652. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530318666180406163426>
19. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):363-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.008>
20. Cvek M, Kaličanin D, Barić A, Vuletić M, et al. Vitamin D and Hashimoto's Thyroiditis: Observations from CROHT Biobank. *Nutrients*. 2021;13(8):2793. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082793>
21. Taheriniya S, Arab A, Hadi A, Fadel A, Askari G. Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):171. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00831-5>
22. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*. 2022;376:e066452. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066452>
23. Botelho Botelho IMB, Moura Neto A, Silva CA, Tambascia MA, et al. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocr J*. 2018;65(10):1029-1037. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj>
24. Bscheider M, Butcher EC. Vitamin D immunoregulation through dendritic cells. *Immunology*. 2016;148(3):227-36. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12610>
25. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019;10:2739. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02739>
26. Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J. Illuminating vitamin D effects on B cells—the multiple sclerosis perspective. *Immunology*. 2016;147(3):275-84. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12572>

27. Zhao R, Zhang W, Ma C, Zhao Y, Xiong R, et al. Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Front. Immunol.* 2021;12:574967. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.574967>
28. Liu K, Zhang P, Zhou L, Han L, Zhao L, Yu X. Research progress in the construction of animal models of autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity.* 2024;57(1):2317190. doi: <https://doi.org/10.1080/08916934.2024.2317190>
29. Vargas-Uricoechea H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells.* 2023;12(6):918. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12060918>
30. Rodríguez-Muñoz A, Vitales-Noyola M, Ramos-Levi A, Serrano-Somavilla A, González-Amaro R, Marazuela M. Levels of regulatory T cells CD69+NKG2D+IL-10+ are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine.* 2016;51(3):478-489. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0662-2>
31. McLachlan SM, Rapoport B. Discoveries in Thyroid Autoimmunity in the Past Century. *Thyroid.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0275>
32. Chen CR, Hamidi S, Braley-Mullen H, Nagayama Y, et al. Antibodies to thyroid peroxidase arise spontaneously with age in NOD.H-2h4 mice and appear after thyroglobulin antibodies. *Endocrinology.* 2010;151:4583-4593. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0321>
33. Eleftheriadou AM, Mehl S, Renko K, Kasim RH, et al. Re-visiting autoimmunity to sodium-iodide symporter and pendrin in thyroid disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2020;183:571-580. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0566>
34. Shaoyang K, Junning K, Haitao S, Na Wu. Advances in regulatory B cells in autoimmune thyroid diseases. *International Immunopharmacology.* 2021;96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107770>
35. Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *Eur Thyroid J.* 2013;1(4):243-50. doi: <https://doi.org/10.1159/000343834>
36. Lenti MV, Rossi CM, Melazzini F, et al. Seronegative autoimmune diseases: a challenging diagnosis. *Autoimmun Rev.* 2022;21:103143
37. Zadeh-Vakili A, Faam B, Afgar A, et al. A systematic review of dysregulated microRNAs in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine.* 2024. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03673-4>
38. Mortazavi-Jahromi SS, Aslani M, Mirshafiey A. A comprehensive review on miR-146a molecular mechanisms in a wide spectrum of immune and non-immune inflammatory diseases. *Immunol Lett.* 2020;227:8-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.07.008>
39. Liu Y, Ding X, Xiong S, et al. Circulating microRNA Expression Profiling Identifies miR-125a-5p Promoting T Helper 1 Cells Response in the Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis. *Front Immunol.* 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01195>
40. Trummer O, Foessel I, Schweighofer N, et al. Expression Profiles of miR-22-5p and miR-142-3p Indicate Hashimoto's Disease and Are related to Thyroid Antibodies. *Genes (Basel).* 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13020171>
41. Imam S, et al. Nature of coexisting thyroid autoimmune disease determines success or failure of tumor immunity in thyroid cancer. *J. Immunother. Cancer.* 2019;7:1-3. doi: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0483-y>
42. Трошина Е.А., Маколина Н.П., Колпакова Е.А., Никифорович П.А., и др. Структурные и морфологические характеристики узлового зоба в условиях хронического дефицита йода // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* — 2023. — Т.19. — №1. — С. 20-28. [Troshina EA, Makolina NP, Kolpakova EA, Nikiforovich PA, et al. Structural and morphologic characteristics of nodular goiter in chronic iodine deficiency status. *Clinical and experimental thyroidology.* 2023;19(1):20-28. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12748>
43. Трошина Е.А., Маколина Н.П., Платонова Н.М., Исаева М.П., и др. Проблема йододефицитных заболеваний в Чеченской республике: оценка текущего состояния и пути решения // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 38-49. [Troshina EA, Makolina NP, Platonova NM, Isaeva MP, et al. The problem of iodine deficiency in the Chechen republic: assessment of the current state and ways of solution. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(4):38-49. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13306>
44. Abbasgholizadeh P, Naseri A, Nasiri E, Sadra V. Is Hashimoto thyroiditis associated with increasing risk of thyroid malignancies? A systematic review and meta-analysis. *Thyroid Res.* 2021;14(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/s13044-021-00117-x>
45. Liu YJ, Miao HB, Lin S, Chen Z. Association between rheumatoid arthritis and thyroid dysfunction: a meta-analysis and systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1015516. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015516>
46. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 2010;123(2):183 e1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.06.030>
47. Waldenlind K, Delcoigne B, Saevardottir S, Askling J. Disease-modifying antirheumatic drugs and risk of thyroxine-treated autoimmune thyroid disease in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Internal Medicine.* 2023;295(3):313-321. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13743>
48. Chen K, Wei Y, Sharp GC, Braley-Mullen H. Decreasing TNF-alpha results in less fibrosis and earlier resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis. *J Leukoc Biol.* 2007;81(1):306-14. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.0606402>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Казакова Мария Петровна [Maria P. Kazakova, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9963-6783>; eLibrary SPIN: 6205-5170; e-mail: impdoctorex@gmail.com

Цкаева Алла Асланбековна [Alla A. Tskaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7695-6182>; e-mail: AllaTskaeva@yandex.ru

Старостина Евгения Александровна, к.м.н. [Evgenia A. Starostina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2283-8958>; eLibrary SPIN: 5040-8628; e-mail: colpakova.ev@mail.ru

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

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 12.04.2024. Рукопись одобрена: 14.06.2024. Received: 12.04.2024. Accepted: 14.06.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Казакова М.П., Цкаева А.А., Старостина Е.А., Трошина Е.А. Аутоиммунный тиреоидит — что нового? // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* — 2023. — Т. 19. — №4 — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12781>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kazakova MP, Tskaeva AA, Starostina EA, Troshina EA. Autoimmune thyroiditis — what is new? *Clinical and experimental thyroidology.* 2023;19(4):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12781>

ПРИЧИНЫ ТРУДНОСТЕЙ В ТРАКТОВКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СЦИНТИГРАФИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С 99 МТС-ПЕРТЕХНЕТАТОМ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АВТОНОМИИ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© М.М. Гаджимурадова, А.С. Бондаренко*, П.А. Никифорович, Д.Г. Бельцевич

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Тиреотоксикоз является состоянием, вызванным избытком в организме гормонов щитовидной железы, таких как тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), что приводит к соответствующим клиническим проявлениям. Одна из основных проблем дифференциальной диагностики различных форм тиреотоксикоза — общность клинической картины заболеваний. Ввиду чего основными инструментами точной верификации диагноза в широкой структуре нозологий тиреотоксикоза выступают правильная последовательность проведения лабораторно-инструментальных исследований и дальнейшая интерпретация полученных результатов. Только верно установленная этиология заболевания позволит подобрать наиболее подходящее и эффективное лечение для конкретного пациента, а также избежать неоправданных рисков возможных осложнений. В представленной статье мы рассмотрим основные трудности, которые могут возникнуть на этапе дифференциальной диагностики различных форм тиреотоксикоза, а также обсудим некоторые ключевые аспекты правильной постановки диагноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреотоксикоз; щитовидная железа; болезнь Грейвса; функциональная автономия; тиреостатическая терапия; дифференциальная диагностика.

REASONS FOR DIFFICULTIES IN THE INTERPRETATION OF THYROID SCINTIGRAPHY RESULTS WITH 99MTC-PERTECHNETATE IN FUNCTIONAL AUTONOMY OF THYROID NODULES AND GRAVES' DISEASE: A CLINICAL CASE

© Mansurat M. Gadzhimuradova, Axenia S. Bondarenko*, Petr A. Nikiforovich, Dmitry G. Beltsevich

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Thyrotoxicosis is a condition caused by an excess of thyroid hormones, such as thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3), in the body, leading to corresponding clinical manifestations. One of the main challenges in the differential diagnosis of various forms of thyrotoxicosis is the similarity in the clinical presentation of diseases. Therefore, the main tools for accurate diagnosis verification in the wide spectrum of thyrotoxicosis nosologies are the correct sequence of laboratory and instrumental investigations and subsequent interpretation of the obtained results. Only accurately established disease etiology will allow for the selection of the most appropriate and effective treatment for a particular patient, as well as the avoidance of unjustified risks of possible complications. In this article, we will discuss the main difficulties that may arise during the differential diagnosis of various forms of thyrotoxicosis, as well as address some key aspects of proper diagnosis.

KEYWORDS: thyrotoxicosis; thyroid gland; Graves' disease; functional autonomy; antithyroid therapy; differential diagnosis.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Тиреотоксикоз — клинический синдром, возникающий вследствие избыточного содержания тиреоидных гормонов (ТГ) в крови и их токсического воздействия на различные органы и ткани организма [1]. Его развитие может быть обусловлено (1) повышенной продукцией ТГ щитовидной железой (ЩЖ), (2) пассивным высвобождением ТГ вследствие аутоиммунного, инфекционного, химического или механического поражения ткани ЩЖ, (3) продукцией ТГ вне ЩЖ, (4) приемом лекарственных препаратов. Термин «гипертиреоз» используется для обозначения формы тиреотоксикоза, обусловленной неадекватно высоким синтезом и секрецией тиреоидных гормонов ЩЖ [2]. В зависимости от влияния тиреотроп-

ного гормона (ТТГ) на функцию ЩЖ выделяют 2 основные формы: ТТГ-независимый гипертиреоз, объединяющий наиболее крупную группу заболеваний: диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса-Базедова), токсическая аденома ЩЖ, (много)узловой токсический зоб (функциональная автономия ЩЖ), йодиндуцированный тиреотоксикоз, гестационный тиреотоксикоз и ТТГ-зависимый: ТТГ-секретирующая аденома гипофиза и синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам) [2, 3].

Наиболее распространенными формами ТТГ-независимого гипертиреоза являются болезнь Грейвса-Базедова (БГ) и узловой токсический зоб. Процентное соотношение указанных нозологий в разных регионах варьирует в зависимости от йодной обеспеченности местности. При этом

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



наиболее высокая распространенность БГ приходится на районы с нормальным потреблением йода, с частотой заболеваемости от 20 до 40 случаев на 100 000 человек в год с преобладанием лиц молодого и среднего возраста среди заболевших. Напротив, для регионов йодного дефицита наиболее частой патологией, ассоциированной с тиреотоксикозом, является функциональная автономия (ФА), встречающаяся с частотой от 1,5–18 случаев на 100 000 человек в год [4]. Длительно текущий процесс развития ФА на фоне узлового нетоксического зоба с бессимптомным характером течения приводит к поздней клинической манифестации заболевания, преимущественно у людей старшей возрастной группы [1].

В основе развития двух состояний лежат разные патогенетические механизмы. Болезнь Грейвса представляет собой аутоиммунное заболевание, при котором циркулирующие в крови антитела, связываясь с рецепторами ТТГ на поверхности клеток ЩЖ, стимулируют синтез и секрецию тиреоидных гормонов в кровь. Постоянная стимуляция клеток ЩЖ циркулирующими в крови антителами к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), в свою очередь, приводит к росту тиреоцитов, гиперплазии фолликулов и формированию диффузного зоба. Патологическая гиперпродукция ТГ при (много)узловом токсическом зобе обусловлена формированием в ЩЖ автономно функционирующих тиреоцитов в условиях хронической йодной недостаточности [5, 6].

В отечественных и международных клинических рекомендациях закреплён четкий алгоритм дифференциальной диагностики различных форм тиреотоксикоза [1, 2]. Однако в клинической практике верификация диагноза в рамках выявленного синдрома и по сей день связана с трудностями. Несмотря на наличие в арсенале практикующих врачей в достаточной мере точных диагностических методик, нередко результаты данных исследований могут скорее поставить в тупик, нежели внести ясность.

Лабораторные методы определения уровня гормонов в крови позволяют лишь оценить функциональную активность ЩЖ и установить факт наличия тиреотоксикоза. После подтверждения наличия тиреотоксикоза проводится этиологическая диагностика с целью выявления конкретного заболевания. Исследование иммунологических маркеров, антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), безусловно, обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении болезни Грейвса, однако иногда последние в небольших концентрациях могут персистировать в крови пациентов с узловым токсическим зобом. К тому же достоверность определенного уровня антител к рецептору ТТГ коррелирует с техническими возможностями лаборатории, а рекомендованные точки разделения (cut-off) для уровня АТ-рТТГ варьируют в зависимости от метода их определения. Так, в одном из исследований было показано, что повышение титра антител выше порога в 4,5 МЕ/л говорит о наличии БГ с удовлетворительными показателями прогностической ценности положительного и отрицательного результатов [7]. Благодаря ультразвуковой диагностике можно установить диффузный или узловый характер поражения ЩЖ, однако надежность результатов ультразвукового исследования определяется, в первую очередь, визуализирующими характеристиками аппарата и ква-

лификацией специалиста. Появление скintiграфии ЩЖ с технецием-99м-пертехнетатом значительно облегчило дифференциальную диагностику причин тиреотоксикоза. На сегодняшний день этот метод является единственным способом визуализации функциональной активности ЩЖ путем вычисления индекса захвата радиофармпрепарата тиреоцитами. Но, к сожалению, проведение скintiграфии ЩЖ имеет ряд противопоказаний и требует определенной подготовки во избежание сомнительных результатов. К примеру, предшествующий прием йодсодержащих продуктов, препаратов на основе йода или выполненное рентгеноконтрастное исследование могут стать причиной ложной скintiграфической картины [8]. Стоит отметить также, что доступность этого метода в разных регионах страны также имеет ограничения.

Кроме того, ни один из перечисленных выше методов не является «золотым стандартом» дифференциальной диагностики БГ и ФА, окончательный диагноз всегда базируется на полноценном комплексном лабораторно-инструментальном обследовании. Важно помнить, что пренебрежение хотя бы одним из этапов диагностического поиска и отсутствие глубокого понимания этиологических и патогенетических аспектов может привести к ошибочной классификации заболевания в нозологической структуре синдрома тиреотоксикоза и, как следствие, неправильно подобранной тактике лечения.

В настоящее время существует три основных подхода к лечению тиреотоксикоза. Консервативная терапия тиреостатическими препаратами ввиду высокого риска рецидива в большинстве случаев назначается с целью достижения эутиреоидного состояния и купирования клинических симптомов тиреотоксикоза перед проведением радиоiodтерапии (РИТ) или оперативного лечения во избежание тиреотоксического криза. Лечение радиоактивным I-131 является самым эффективным и безопасным методом, применимым как в отношении болезни Грейвса, так и функциональной автономии. Целью данного метода является разрушение гиперфункционирующей ткани ЩЖ. Хирургическое лечение остается методом выбора при неэффективности консервативной терапии или невозможности проведения РИТ [1]. Следует понимать, что оперативное вмешательство на щитовидной железе всегда несет риски таких осложнений, как паралич возвратного гортанного нерва и гипопаратиреоз [9].

Вашему вниманию представляем клинический случай, отражающий трудности в трактовке результатов скintiграфии ЩЖ с ^{99m}Tc-пертехнетатом при функциональной автономии узла ЩЖ.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Г., 47 лет, в 2023 г. впервые обратился к врачу по месту жительства с жалобами на слабость, утомляемость, периодически возникающее учащенное сердцебиение, а также наличие пальпируемого объемного образования в области проекции правой доли щитовидной железы.

По результатам проведенного ультразвукового исследования выявлены признаки правостороннего зоба с увеличением объема щитовидной железы до 59,4 мл, в правой доле визуализировано образование пониженной эхогенности с множественными жидкостными зонами,

с четкими контурами р. 7,1х4,8х3,2 см (EU-TIRADS 4). Учитывая подозрительную ультразвуковую картину, пациенту выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлового образования, получена цитологическая картина, соответствующая фолликулярной опухоли щитовидной железы (Bethesda IV). По данным гормонального профиля, также впервые зафиксирован манифестный тиреотоксикоз: снижение уровня ТТГ до 0,009 мМЕ/л (0,4–4,0), при свТ4 5,2 нг/мл (0,89–1,76), свТ3 18 пг/мл (1,8–4,2). Хотя определение содержания антител к рецептору ТТГ не проводилось, эндокринологом по месту жительства заподозрена болезнь Грейвса. С целью достижения эутиреоидного состояния инициирована тиреостатическая терапия тиамазолом в начальной суточной дозе 20 мг, с улучшением общего самочувствия. После нормализации уровня тиреоидных гормонов врачом принято решение о переходе на схему «блокируй и замещай» (тиамазол 15 мг в день, левотироксин натрия 125 мкг).

По данным лабораторного обследования в июле 2023 г., уровень АТ к рТТГ составил 0,99 МЕ/л (0–1,75). Низкий базальный уровень кальцитонина 1,19 пг/мл позволил исключить медуллярный рак ЩЖ. В рамках уточнения характера поражения ЩЖ проведена сцинтиграфия с Тс-99м-пертехнетатом (рис. 1), по данным которой выявлены признаки повышенного накопления радиофармацевтического препарата (РФП) в обеих долях (6,0%, $N > 1,7$), более выражено — в правой доле за счет узлового образования с высокой функциональной активностью (распределение РФП: правая доля/левая доля — 85/15%). Однако, учитывая гормональный статус пациента на момент исследования, а именно состояние медикаментозного гипотиреоза (ТТГ 12,948 мМЕ/л, при свТ4 8,76 пмоль/л) и возможность эндогенной стимуляции «здоровой» ткани ЩЖ тиреотропным гормоном, принято решение о необходимости проведения сцинтиграфии на фоне отмены антитиреоидной терапии.

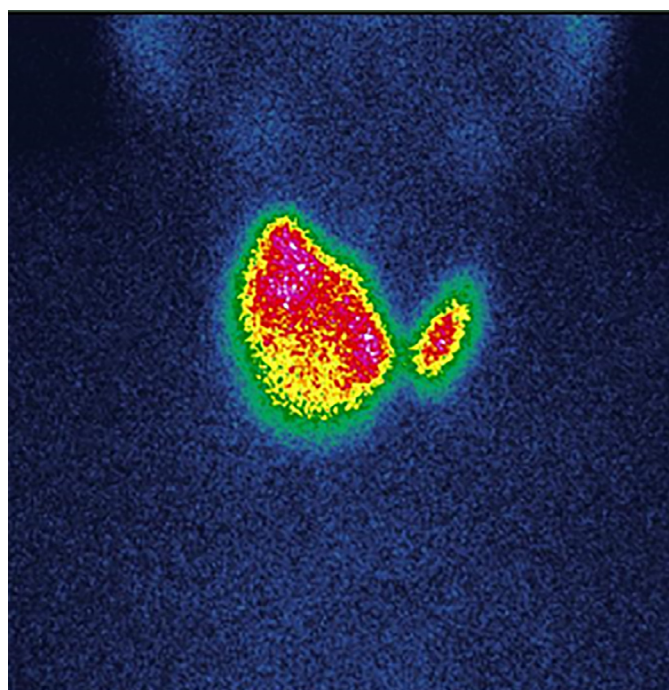


Рисунок 1. Сцинтиграфия щитовидной железы с Тс-99м-пертехнетатом на фоне антитиреоидной терапии.

В августе 2023 г. при достигнутом уровне ТТГ 0,05 мМЕ/л выполнена повторная сцинтиграфия. На полученной сцинтиграмме (рис. 2) в проекции правой доли определена зона повышенного накопления РФП объемным узловым образованием с высокой функциональной активностью р. 45х67 мм (1,9, $N > 1,7$) на фоне супрессии левой доли. На основании полученных данных выставлен окончательный диагноз «Функциональная автономия узла правой доли», эндокринным хирургом принято решение о проведении оперативного вмешательства в объеме удаления правой доли ЩЖ в связи с подозрением на фолликулярную неоплазию по результатам цитологического исследования пунктата правой доли.

При госпитализации в хирургическое отделение в августе 2023 г. выполнена правосторонняя гемитиреоидэктомия. Во время планового морфологического исследования послеоперационного материала в правой доле ЩЖ описано отечное образование микрофолликулярного строения с кровоизлияниями и выраженными вторичными изменениями, окруженное неравномерно выраженной фиброзной капсулой без признаков инвазии, соответствующее фолликулярной аденоме.

По результатам динамического наблюдения, на фоне отсутствия заместительной терапии левотироксином в гормональном анализе крови сохраняется эутиреоз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного наблюдения является ряд клинических ошибок, совершенных на ранних этапах диагностического поиска. Во-первых, у пациента изначально не были определены АТ-рТТГ, что послужило бы важным вектором в дальнейшей тактике обследования.

Задача во многом усложнилась преждевременным назначением антитиреоидной терапии без уточнения

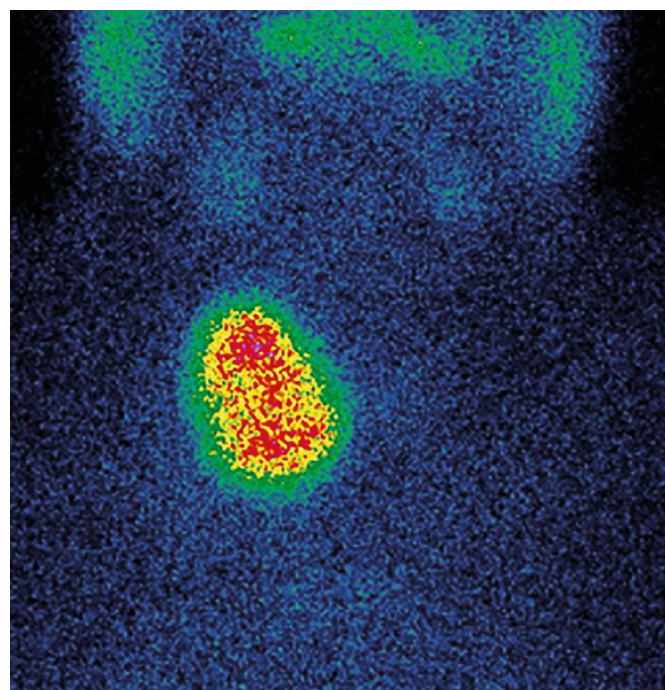


Рисунок 2. Повторная сцинтиграфия щитовидной железы с Тс-99м-пертехнетатом после отмены антитиреоидной терапии.

истинной этиологии тиреотоксикоза, которая привела к неинформативности последующих исследований.

Основной механизм действия тионамидов, как известно, заключается в подавлении процессов синтеза тиреоидных гормонов в клетках ЩЖ, что закономерно приводит к повышению выработки ТТГ гипофизом по механизму обратной отрицательной связи и стимуляции ткани ЩЖ.

В литературе описаны работы по проведению скинтиграфии на фоне приема антитиреоидной терапии у пациентов с токсической аденомой. Важным клиническим выводом данных работ стало то, что почти у всех пациентов с ФА консервативная терапия тиреостатиками в течение более чем 2 месяцев в результате стимулирующего влияния ТТГ приводила к реактивации ранее супрессированной ткани ЩЖ и ее скинтиграфической визуализации. Примечательно, что у ряда пациентов захват РФП узловым образованием был гораздо меньше в сравнении с тканью железы вне узла [10].

Так, в данном случае на скинтиграммах, полученных при уровне ТТГ, превышающем норму, захват РФП зафиксирован в обеих долях, и лишь при отмене тиамазола и достижении состояния гипертиреоза был получен достоверный результат.

Именно поэтому принципиально важно, чтобы своевременное проведение диагностических исследований предшествовало назначению терапии. Неверно установленный исходно нозологический диагноз в описанном примере мог привести к выбору неправильной тактики лечения.

Радиойодтерапия автономных узлов в условиях эндогенной стимуляции экстранодулярной ткани ТТГ может привести к преимущественному разрушению нормальной ткани ЩЖ с небольшим влиянием на узел. Таким образом, лечение токсических аденом радиоактивным йодом следует проводить на фоне отмены антитиреоидной терапии. В случаях же, когда пациенту клинически необходима терапия тиреостатиками, дозы препаратов следует тщательно корректировать — для сохранения подавления секреции ТТГ. Если в результате такого лечения повышается уровень ТТГ, терапию радиойодом следует отложить до тех пор, пока снова не будет достигнуто полное подавление уровня ТТГ. Без этой меры предосторожности риск последующего гипотиреоза значительно возрастает [11].

Учитывая результаты ТАБ (Bethesda IV), проведение РИТ в данном случае было абсолютно противопоказано, в связи с чем пациенту предложено оперативное лечение, объем которого полностью зависел от правильности постановки диагноза: проведение тиреоидэктомии в случае подтверждения болезни Грейвса в сочетании с фолликулярной опухолью или проведение гемитиреоидэктомии при функциональной автономии узла ЩЖ.

Тиреоидэктомия с исходом в стойкий гипотиреоз обрекает пациентов на пожизненный прием заместительной терапии гормонами ЩЖ, что влечет за собой определенные трудности в подборе дозы препарата, соблюдении временного интервала при приеме пищи или других лекарственных средств и требует регулярного динамического контроля уровня ТТГ в крови, что, безусловно, приводит к снижению качества жизни пациентов. Более того, вероятность послеоперационных

осложнений при тиреоидэктомии значительно превышает над таковой при гемитиреоидэктомии [9]. Двусторонний парез возвратного гортанного нерва — наиболее опасное состояние, которое приводит к практически полному параличу голосовых связок и возможной обструкции дыхательных путей. Восстановление проходимости дыхательных путей в таких случаях выступает первоочередной задачей. При острой декомпенсации дыхания необходимо проведение неотложных мероприятий вплоть до трахеостомии и перевода пациента на искусственную вентиляцию легких. Голосовая реабилитация больных с парезами гортани требует совместного участия мультидисциплинарной команды: хирурга, отоларинголога, фонопеда, психолога или психотерапевта [12]. Тиреоидэктомия ассоциирована также с риском развития гипопаратиреоза вследствие повреждения околощитовидных желез, нарушения кровоснабжения или случайного их удаления во время операции. Жизнеугрожающим состоянием является гипокальциемический криз, возникающий при резком снижении уровня кальция в крови и сопровождающийся приступом тетании. При острой гипокальциемии необходимо немедленное внутривенное введение кальция глюконата до нормализации показателей. Стойкая гипокальциемия и низкий уровень ПТГ в крови через 6 месяцев после хирургического лечения подтверждает наличие хронического гипопаратиреоза и составляет около 3% случаев. В качестве медикаментозной терапии для купирования симптомов и поддержания уровня кальция назначаются препараты кальция, активные и неактивные формы витамина D. При стойком послеоперационном гипопаратиреозе, в свою очередь, возможно развитие таких отдаленных осложнений, как кальцификация структур головного мозга, нарушение ритма сердца, нефрокальциноз и нефролитиаз, нарушение архитектоники костной ткани и миопатия скелетных мышц, что обуславливает необходимость постоянного контроля показателей фосфорно-кальциевого обмена, оценки функции почек и костной системы [13].

Удовлетворительное состояние больного, отсутствие тяжелых коморбидных патологий и осложнений позволило использовать выжидательную тактику с целью дообследования, правильной постановки клинического диагноза и принятия решения об адекватном объеме оперативного лечения. Обоснованный выбор метода лечения позволил свести к минимуму риск осложнений и сохранить качество жизни пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, призываем практикующих врачей придерживаться правил и последовательности проведения диагностических исследований, закрепленных в национальных и международных клинических рекомендациях. Важно помнить, что целесообразность выбора того или иного метода лечения напрямую зависит от точности поставленного диагноза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования

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

Участие авторов. Все указанные авторы статьи в равной степени принимали участие в подготовке статьи согласно международным критериям авторства. Все 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №6. — С. 67–77. [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, et al. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(6):67–77. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460667-77>
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis [published correction appears in *Thyroid*. 2017;27(11):1462]. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–1421. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
3. Мельниченко Г.А., Лесникова С.В. Стандартные подходы к лечению синдромов тиреотоксикоза и гипотиреоза // *Consilium Medicum*. — 2000. — Т. 2. — №5. — С. 221–224. [Mel'nichenko GA, Lesnikova SV. Standartnye podkhody k lecheniyu sindromov tireotoksikoza i gipotireoza. *Consilium Medicum*. 2000;2(5):221–224. (In Russ.).] Available from: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91324>
4. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. *JAMA*. 2023;330(15):1472–1483. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19052>
5. Абдулхабилова Ф.М., Безлепкина О.Б., Бровин Д.Н. и др. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 10–25. [Abdulkhabirova FM, Bezlepkina OB, Brovin DN, et al. Clinical practice guidelines "Management of iodine deficiency disorders". *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):10–25. (In Russ.).] Doi: <https://doi.org/10.14341/probl12750>
6. Blick C, Nguyen M, Jialal I. Thyrotoxicosis. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482216/>
7. Smit MA, van Kinschot CMJ, van der Linden J, et al. Measurement of anti-TSH receptor antibodies: what is the correct cut-off value? *Neth J Med*. 2020;78(2):55–63. Available from: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=2194>
8. Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Дзейтова Д.С. и др. Сцинтиграфия в диагностике диффузной и узловой патологии щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т. 15. — №4. — С. 138–147. [Rumyantsev PO, Degtyarev MV, Dzeytova DS, et al. Thyroid scintigraphy in diagnosis of nodular and diffuse thyroid pathology. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(4):138–147. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12240>
9. Lukinović J, Bilić M. Overview of Thyroid Surgery Complications. *Acta Clin Croat*. 2020;59(Suppl 1):81–86. doi: <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.s1.10>
10. Reschini E, Peracchi M. Thyroid scintigraphy during antithyroid treatment for autonomous nodules as a means of imaging extranodular tissue. *Clin Nucl Med*. 1993;18(7):597–600. doi: <https://doi.org/10.1097/00003072-199307000-00013>
11. Nygaard B. Changes in the thyroid technetium-99m scintigram after antithyroid and subsequent radioiodine treatment for solitary autonomous nodules. *Thyroid*. 1998;8(3):223–227. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1998.8.223>
12. Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003;36(1):189–x. doi: [https://doi.org/10.1016/s0030-6665\(02\)00129-9](https://doi.org/10.1016/s0030-6665(02)00129-9)
13. Andrysiak-Mamos E, Żochowska E, Kaźmierczyk-Puchalska A, et al. Treatment of severe life threatening hypocalcemia with recombinant human teriparatide in patients with postoperative hypoparathyroidism — a case series. *Endokrynol Pol*. 2016;67(4):403–412. doi: <https://doi.org/10.5603/EPa.2016.0051>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бондаренко Аксения Сергеевна [Axenia S. Bondarenko, MD];** 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>; e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

Гаджимурадова Мансурат Гаджимурадовна [Mansurat G. Gadzhimuradova, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0918-0544>; e-mail: mansurat@mail.ru

Никифорович Петр Алексеевич, к.м.н. [Petr A. Nikiforovich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-5050>; eLibrary SPIN: 7305-5232; e-mail: nikiforovichdoc@gmail.com

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [Dmitry G. Beltsevich, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 31.05.2024. Рукопись одобрена: 11.07.2024. Received: 31.05.2024. Accepted: 11.07.2024

ЦИТИРОВАТЬ:

Гаджимурадова М.М., Бондаренко А.С., Никифорович П.А., Бельцевич Д.Г. Причины трудностей в трактовке результатов сцинтиграфии щитовидной железы с ⁹⁹ мТс-пертехнетатом при функциональной автономии узлов щитовидной железы и болезни Грейвса: клинический случай // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2023. — Т. 19. — №4 — С. 13–17. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12788>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gadzhimuradova MM, Bondarenko AS, Nikiforovich PA, Beltsevich DG. Reasons for difficulties in the interpretation of thyroid scintigraphy results with ^{99m}Tc-pertechetate in functional autonomy of thyroid nodules and Graves' disease: a clinical case. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(4):13–17. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12788>

ПО СЛЕДАМ ЗОБНЫХ ЭКСПЕДИЦИЙ НА УРАЛЕ



© Е.Г. Дерябина

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия

Исторически регионы с низким уровнем содержания йода в почве и воде были связаны с более высокой распространенностью зоба. Связь между дефицитом йода и зобом привела к новаторским усилиям по решению этой проблемы. В статье рассматривается история изучения эндемии зоба на Урале, приводятся результаты большой комплексной работы зобных экспедиций 1929–1934 гг., благодаря которой были получены многочисленные данные, послужившие основой для организации лечебных и массовых профилактических противозобных мероприятий в местах эндемического распространения зоба.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; эндемический зоб; дефицит йода.

FOLLOWING THE FOOTSTEPS OF GOITER EXPEDITIONS IN THE URALS

© Elena G. Deryabina

Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Historically, regions with low levels of iodine in soil and water have been associated with a higher prevalence of goiter. The link between iodine deficiency and goiter has led to innovative efforts to address this problem. The article discusses the history of the study of endemic goiter in the Urals, presents the results of a large complex work of goiter expeditions of 1929–1934, thanks to which numerous data were obtained that served as the basis for the organization of therapeutic and mass preventive anti-goiter measures in places where goiter is endemic.

KEYWORDS: thyroid; endemic goiter; iodine deficiency.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ЗОБА НА УРАЛЕ

На Урале с давних пор наблюдается местная специфическая для края зобная болезнь, наши знания о которой в самом начале XX в. ограничивались случайными сообщениями местных врачей. Территория распространения эндемического зоба, количество населения, пораженного зобом, его причины и сущность, влияние на потомство — оставались неизвестными.

Первые указания на эндемический зоб на Урале мы находим в 1832 г. в книге врача Ревдинского завода Т. Успенского «Медико-топографическое описание Екатеринбургского дистрикта и его селений». Автор сообщает, что почти две трети населения заводов Сысерть, Полевской и Северский поражены зобом. Причиной недуга Т. Успенский считает содержание металлов в воде и пище, болотистость почвы и холодный климат. Далее он указывает на частоту поражения женщин по сравнению с мужчинами, говорит о видах зоба (мягкий и твердый) и сожалеет о том, что терапия зоба малоуспешна [1]. К 1899 г. в России насчитывалось всего лишь 300 операций по поводу зоба, из них 58 операций сделал доктор А.Ф. Цангер в Перми. Первый случай удаления зоба на Урале принадлежит доктору А.А. Миславскому в 1859 г. в Екатеринбурге. Этот случай интересен тем, что 30-летний пациент, рабочий горного рудника, решился на рискованную по тем временам операцию по удалению зоба главным образом из расчета получить за нее денежную награду в 10 рублей от заводской администрации [2].

В 1904 г. Н.Ф. Лежнев в своей докторской диссертации «Зоб в России» приводит таблицы распространенности зоба в различных губерниях России, в том числе у жителей завода Бым Кунгурского уезда — 27%. Этиологию зоба Н.Ф. Лежнев видел в инфекции загрязненных питьевых вод, которые употребляет население [1].

Медицинский департамент за 1886–1892 гг. сообщил о 10 745 случаях зоба, зарегистрированных в лечебных учреждениях Пермской губернии. За это же время в других губерниях зоб выявлялся значительно реже — от 1 до 220 случаев [1]. По материалам воинских присутствий за 1876–1892 гг. в Пермской губернии было забрано из-за зоба 1242 человека, больше, чем в других регионах России [1].

Урал — регион, богатый полезными ископаемыми. Дважды за свою историю Урал становился одним из важнейших экономических и стратегических районов страны. В первый раз это произошло в период правления Петра I и было связано с именем заводчиков и помещиков Демидовых. Благодаря строительству большого количества железоделательных и медеплавильных заводов Урал стал важнейшей металлургической базой страны. Кроме того, там активно разрабатывали месторождения золота, платины, самоцветов и полудрагоценных камней.

Второй расцвет Урала пришелся на период индустриализации в СССР. В годы первых пятилеток здесь были построены огромные металлургические и машиностроительные заводы, такие как Магнитогорский

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

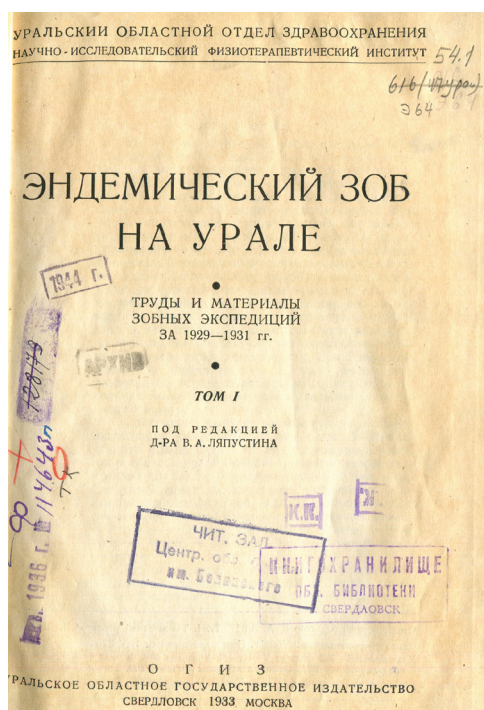


и Нижнетагильский комбинаты, завод тяжелого машиностроения «Уралмаш» в Екатеринбурге и т.д.

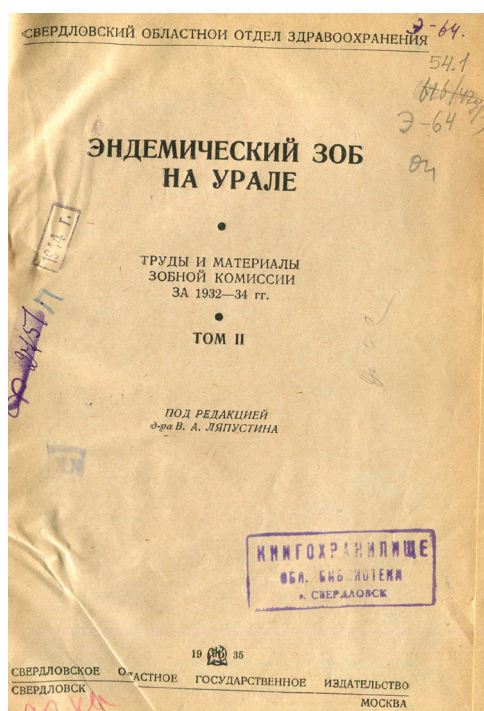
В 1923 г. из Пермской, Екатеринбургской, Челябинской и Тюменской губерний была образована Уральская область с центром в Екатеринбурге (с 1924-го по 1991 г. — г. Свердловск). Площадь области на момент образования равнялась 1659 тыс. км², население составляло 6 млн 380 тысяч человек [3]. Урал в те годы представлял собой интенсивно развивающийся регион, и, естественно, проблема лечения и профилактики заболеваемости зобом как коренного, так и пришлого населения встала во весь рост. В 1927 г. этот вопрос детально прорабатывался на I съезде хирургов Уральской области. И в 1927 г. при Уральском областном здравоохранении была

организована областная комиссия по изучению зоба, которая ежегодно, в течение нескольких лет, посылала специальные экспедиции по Уралу, которые «сдвинули вопрос об эндемическом зобе с мертвой точки» [2, 4]. А в январе 1935 г. на 1-м Уральском областном совещании по зобной эндемии было уверенно заявлено: «Через одно поколение эндемический зоб, эта старая болячка, исчезнет с лица нашего Урала» [2].

В течение ряда лет изучением зоба на Урале занимались врачи В.А. Ляпустин, В.С. Зимницкий, Н.В. Крупин, В.В. Милославский, Л.И. Лось, Н.С. Берлянд, А.А. Гальперин, И.Б. Лихциер, И.А. Митяшин и др. [2, 4]. Отчеты работы экспедиций были опубликованы в нескольких сборниках (рис. 1).



СОДЕРЖАНИЕ	
Предисловие	3
Д-р В. А. Ляпустин. Статистика эндемического зоба и географические зоны его распространения на Урале	5
Н. В. Крупин. Материалы по изучению эндемического зоба на Урале	26
Анциферова. Методика определения и результаты исследования пресных вод Висимо-Уткинского завода на количественное содержание неорганического йода и на радиоактивность	49
Н. С. Берлянд, А. А. Гальперин, И. Б. Лихциер. Зобная эндемия в г. Н.-Тагиле	54
Проф. В. В. Милославский и д-р Л. И. Лось. Проблема этиологии эндемического зоба на Урале в связи с обследованием водоснабжения некоторых районов б.б. Тагильского и В.-Камского округов Уральской области	73
Проф. В. В. Милославский и д-р Л. И. Лось. Водоснабжение некоторых районов западного склона Среднего Урала в санитарном отношении и в связи с проблемой этиологии эндемического зоба	84
Проф. В. В. Милославский. Проблема этиологии эндемического зоба	113
Н. С. Берлянд, А. А. Гальперин, И. Б. Лихциер. Клиническая характеристика зоба на Урале	124
Н. С. Берлянд, А. А. Гальперин, И. Б. Лихциер. К вопросу о связи патологической анатомии и патологической физиологии эндемического зоба	157
Н. С. Берлянд, А. А. Гальперин, И. Б. Лихциер. К вопросу о кретинической дегенерации на Урале	165
Беспородных и Губер. Иодированная пищевая соль как профилактическая мера против эндемического зоба и анализы питьевых вод Урала на содержание йода	173
О. В. Николаев. Этиология эндемического зоба (предварительное сообщение)	192
Инструкция для детпрофамбулатории о постановке опытов йодной противо-зобной профилактики	197



СОДЕРЖАНИЕ	
Проф. В. С. ЗИМНИЦКИЙ. Эндокринология, ее пути и перспективы на Урале	3
Д-р В. А. ЛЯПУСТИН. Борьба с тиреоидной эндемией на Урале	10
Д-р М. А. СПЕРАНСКИЙ. Полигормональная терапия заболеваний щитовидной железы	24
Д-р А. П. ПОЛОСУХИН. Изменение основного обмена при заболеваниях щитовидной железы под влиянием полигормональной терапии	37
Д-р И. А. МИТЯШИН. Зоб и его хирургическое лечение по материалам экспедиции по изучению зоба на Урале 1931 г.	45
Д-р И. А. МИТЯШИН. Отдаленные результаты хирургического лечения зоба	65
Д-р О. В. НИКОЛАЕВ. Эндемический зоб на Южном Урале	77
Д-р М. А. СПЕРАНСКИЙ. Данные об эндемии зоба среди жителей по нижнему течению реки Обь	101
В. В. САХАРОВ. Генетический фактор в этиологии эндемического зоба	106
Д-р О. В. НИКОЛАЕВ. Несколько замечаний о роли физико-химических факторов и в частности ионов Са и К ⁺ в патогенезе эндемического зоба	123
Проф. И. А. РЕМЕЗОВ, д-р Я. И. СОЗИН, Н. П. ТАВАСТШЕРИ. Физикохимическая характеристика водных бассейнов Саткинского района (Южный Урал) в связи с эндемией зоба	129
Проф. В. С. ЗИМНИЦКИЙ, д-р Н. А. БАСКИНА и д-р А. П. ДЕВИРЦ. Влияние R-лучей на тонкую структуру паренхимы щитовидной железы. Сообщение 1-е	150
Проф. В. С. ЗИМНИЦКИЙ, д-р Н. А. БАСКИНА и д-р А. П. ДЕВИРЦ. Влияние R-лучей на тонкую структуру паренхимы щитовидной железы. Сообщение 2-е	160
Проф. В. С. ЗИМНИЦКИЙ и д-р А. А. РОМЕНЦАНТОВА. Влияние длительного обогащения организма йодом на секреторную деятельность щитовидной железы	169
Д-р О. В. НИКОЛАЕВ, Н. С. ЛЕБЕДЕВА, М. Я. РОХЛИНА, Е. П. ЧЕРНОЗАТОНСКАЯ. К иннервации щитовидной железы в связи с вопросами эффективности симпатомии	176
О. В. НИКОЛАЕВ и Н. С. ЛЕБЕДЕВА. Влияние К и Са на щитовидную железу	184
Протоколы 1-го Уральского областного совещания по зобной эндемии с 7 января по 10 января	193

Рисунок 1. Эндемический зоб на Урале. Труды и материалы зобных экспедиций за 1929–1934 гг. [2, 4].

Принимал участие в деятельности этих экспедиций и один из корифеев отечественной эндокринологии профессор О.В. Николаев, который в 1931–1933 гг. на основании работ, проведенных на Урале, в Средней Азии и в других местах, выдвинул определенные представления о сущности, этиологии и патогенезе эндемического зоба [5].

Благодаря большой комплексной экспедиционной работе в местах эндемического распространения зоба были получены многочисленные данные, послужившие основой для организации лечебных и массовых профилактических противозобных мероприятий [5, 6, 7].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭТИОЛОГИЯ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА

По определению профессора О.В. Николаева, «эндемическим зобом называется заболевание организма, сопровождающееся увеличением щитовидной железы (ЩЖ) и встречающееся только в определенных географических границах или так называемых биогеохимических провинциях, характеризующихся йодной недостаточностью в природе» [7].

С одной стороны, термином «зоб» обозначается лишь симптом, т.е. местное изменение конфигурации шеи, чаще всего в связи с увеличением ЩЖ, которая нередко может достигать значительных размеров [7]. Но диффузное увеличение ЩЖ далеко не всегда свидетельствует о наличии заболевания, в частности, оно может носить характер приспособления организма к окружающим условиям и представлять собой физиологическую компенсаторную реакцию организма на специфические особенности среды, характерные для очага эндемического зоба. Поэтому для клинического изучения эндемического зоба у каждого отдельного больного важна не только констатация увеличения ЩЖ, но и уверенность в патологическом значении этого увеличения [7]. Безусловным свидетельством заболевания организма при увеличении ЩЖ является наличие узлов в ее ткани, т.е. образование узлового эндемического зоба, что и является характерным признаком этого заболевания [7].

С другой стороны, последствия йодного дефицита для здоровья человека не ограничиваются развитием зоба. В 1983 г. B.S. Hetzel предложил термин «йододефицитные заболевания» (ЙДЗ), который включает «все клинические и субклинические проявления дефицита йода, которые можно предотвратить, обеспечив адекватное потребление йода». Зоб является единственным видимым проявлением ЙДЗ, которые, кроме зоба, включают в себя аборт, мертворождения, карликовость, глухоту, косоглазие, нарушения умственных функций, неонатальный кретинизм, гипотиреоз и его осложнения [8].

ОЦЕНКА РАЗМЕРОВ ЗОБА

При изучении распространенности зоба очень важным является единый метод определения размеров ЩЖ. В 1927 г. Уральская зобная комиссия для оценки размеров ЩЖ за основу взяла швейцарскую шкалу, но исключила из нее нулевую степень и объединила пятую («развитой зоб») и шестую степени («огромный зоб»). В отчетах экспедиций регистрировали четыре степени увеличения ЩЖ: 1 — увеличение ЩЖ, определяемое

на ощупь, но незаметное на глаз; 2 — увеличение ЩЖ, определяемое на ощупь и глаз; 3 — ясно заметный, изменяющий контуры шеи зоб; 4 — резко выраженный развитый зоб. Первую степень комиссия считала начальной, подозрительной по зобу, остальные три степени — бесспорным зобом [1].

Определение увеличения ЩЖ по степеням в известной мере условно. В этой статье, чтобы не перегружать читателей цифрами, значения распространенности зоба приводятся в соответствии с современной классификацией ВОЗ (2001 г.). Для сравнительной оценки разных классификаций была составлена таблица (табл. 1).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА НА УРАЛЕ

Уральский хребет, представляющий собой естественную границу между Европой и Азией, начинается почти у берегов Карского моря и тянется с севера на юг почти параллельно 60-му меридиану и кончается Мугоджарскими горами близ берегов Аральского моря. Вся цепь гор имеет длину почти 2350 км. Высота Уральских гор в среднем не превышает 400–500 метров, и только отдельные вершины достигают 1200–1300 м. Различают горный или горнозаводский Урал, западные склоны или Предуралье и восточные или Зауралье [1].

На всем протяжении Уральское плато является водоразделом многих рек и речек, текущих на восток в бассейн Оби и на запад, в бассейн Белого моря и Каспия. Здесь берут начало реки: Кама, Печера, Тавда, Чусовая, Тура, Тагил, Нейва, Исеть, Синара, Теча, Миасс, Белая, Уфа, Юрюзань, Урал и многие другие [1]. Реки являются главным источником водоснабжения населения Урала. При исследовании проб воды средний уровень содержания йода в большинстве рек был низким. Наименьшая цифра порайонной заболеваемости зобом совпадала с наибольшим содержанием йода в воде. Эти данные указывают на этиологическую связь зоба с низким содержанием йода в источниках питьевой воды [1].

По данным зобных экспедиций 1929–1934 гг., распространенность зоба среди всего населения Урала в среднем составила 23,9%, 15,0% — среди мужчин, 30,7% — среди женщин, индекс Ленца-Бауэра 1:2 [4]. Количество детей 8–12 лет с увеличенной ЩЖ — 34,0% [2]. В среднем по Уралу коэффициент напряженности зобной эндемии по М.Г. Коломийцевой [9], то есть отношение начальных степеней (1–2 степень) зоба к последующим (3–4 степень) составил 3,9 — эндемия средней напряженности.

Относительная частота заболеваемости жителей Урала почти не имела резких отличий от географической широты местонахождения селений. Процент «зобатости» был почти одинаков как в населенных пунктах северного, среднего, так и южного Урала. Районы Тагильского округа имели почти одинаковую заболеваемость зобом по сравнению с селениями Свердловского округа, а также Златоустовского. Но при сравнении районов Урала по местоположению в отношении меридианов получили значительные изменения. Горный Урал в пределах 57–61° восточной долготы (рис. 2), независимо от географической широты, представлял территорию, где жители были максимально поражены зобом. Здесь частота выявления зоба у мужчин достигала 17,7%, у женщин —

Таблица 1. Сравнительная оценка размеров щитовидной железы по разным классификациям (адаптировано по [1, 7, 12–14])

Описание щитовидной железы	Степень увеличения щитовидной железы					
	Швейцарская шкала [1]	Уральская зобная комиссия, 1927 ^a [1]	Николаев О.В., 1955 ^b [7]	ВОЗ, 1960 [12]	ВОЗ, 1994 [14]	ВОЗ, 2001 ^c [13]
Не пальпируется	0	0	0	0	0	0
Пальпируется перешеек, объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого, но не видна	1	1	1	0	1	
Пальпируется, объем каждой доли превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого, но не видна	1	1	1	1A	1	1
Пальпируется и видна при разгибании шеи или во время глотания	2	2	2	1B		
Пальпируется и видна при нормальном положении шеи («толстая шея»)	3	3	3	2	2	2
Большой зоб, виден на расстоянии (ясно выраженный зоб)	4	4	4	3		
Зоб очень больших размеров	5	4	5			
Огромный зоб	6					

Примечания: а — 1 степень — подозрительный по зобу, 2–4 степень — бесспорный зоб [1]; b — зобом считают увеличение ЩЖ, начиная с третьей степени [7]; с — щитовидную железу считают зобной, если объем каждой латеральной доли превышает объем концевой фаланги больших пальцев обследуемого [13].

34,7% [1]. Заметно спадала эндемия к западу от горного Урала, где в среднем заболеваемость зобом составила у мужчин 11,6%, у женщин — 24,5%. К востоку от горного кряжа эндемия еще больше слабела. На 61–62°3' восточной долготы находятся селения, жители которых имели самый малый процент поражения эндемическим зобом: мужчины — 2,5%, женщины — 9,2%. На этой границе, по мнению исследователей, эндемию можно считать оконченной, дальше зоб встречался только спорадически [1]. Итак, географические зоны эндемического зоба на Урале находятся в пределах 55–62° восточной долготы и 68,3–45° северной широты. Территория распространения зобной болезни занимала почти 2/3 всей Уральской области (рис. 2) [1].

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗОБА НА УРАЛЕ

Исследователям на Урале зобы встречались самых различных размеров, от незаметных на глаз до «сильно безобразящих». Количество маленьких зобов, не изменяющих форму и величину щитовидной железы и незаметных глазу, составляло почти половину всех случаев. Средние размеры зоба — от грецкого ореха до небольшой почки, почти всегда ясно заметные при осмотре шеи, встретились в 15,6% случаев. И наконец, крупные

зобы величиной с гусиное яйцо и больше наблюдались у 8,3% пациентов [4].

Местные симптомы при зобе наблюдались редко, абсолютное большинство пациентов не чувствовало, за исключением косметической стороны вопроса, никаких неудобств от своей болезни независимо от размеров зоба. Исследователи отметили, что местные явления, скорее, можно связывать с локализацией и степенью подвижности зоба, чем с его величиной [4].

В половине случаев зобы имели диффузный характер, в половине — узловой или смешанный. Диффузные зобы значительно чаще встречались в молодом, узловые — в старческом возрасте [2, 4].

Время заболевания в абсолютном большинстве случаев установить не было возможности, так как за небольшим исключением больные зоб у себя не замечали. Местные жители зобом считали только очень большие или резко выдающиеся узловые формы. Диффузные же зобы в виде так называемой толстой или широкой шеи или небольшие узлы, а иногда даже узлы размером с гусиное яйцо за болезнь не принимали [2, 4]. Среди вновь приезжающих из регионов, свободных от эндемии, через 6 месяцев, и особенно через год и больше, появляется увеличение ЩЖ, особенно у молодых лиц [2].

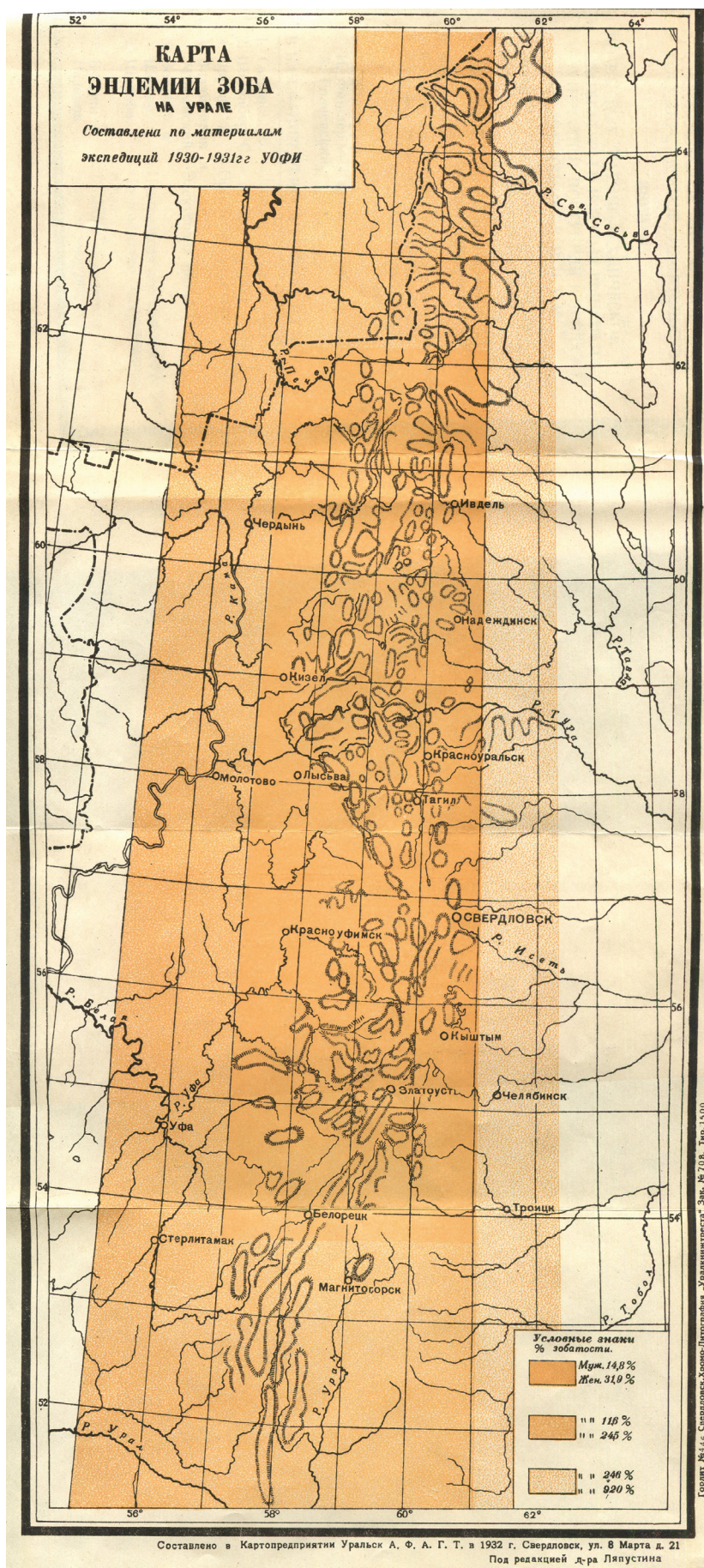


Рисунок 2. Карта распространности эндемического зоба на Урале в 1930–1931 гг. [1].

Самый высокий процент «зобатости» наблюдается у жителей горного Урала. На карте эта местность окрашена в красный цвет. И по мере удаления от него процент падает постольку, поскольку гористый ландшафт продвигается к равнине, а селение стоит ниже по течению реки. Западные склоны Урала, где процент пораженности стойко держится на большом протяжении, окрашены в розовый цвет, а восточный склон, где эндемия слаба и круто обрывается, окрашен в бледно-розовый. В равнинах и степях области зоб исчезает и встречается только спорадически.

Физическое развитие зобатых удовлетворительно, но у многих из них отмечается повышенная возбудимость нервной системы, хотя случаи выраженной Базедовой болезни редки. Явного гипотиреоза у зобатых при амбулаторном осмотре выявлено не было [2, 4].

Случаи кретинизма единичны, врожденной глухонмоты нет [2, 4].

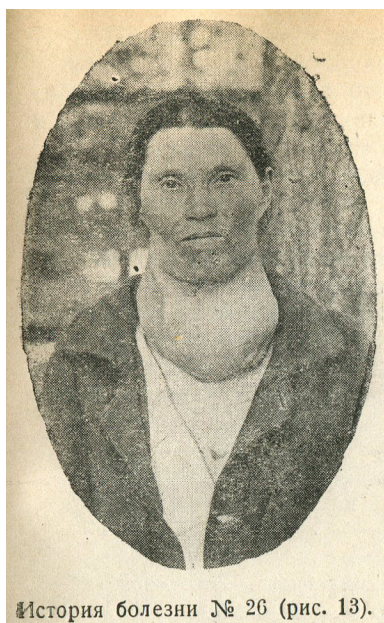
Что касается полового развития, то о нем говорили только в отношении женщин, на основании появления у них менархе, при этом значительных отклонений от нормы отмечено не было. Следует отметить, что женщины нередко связывали появление зоба с первой или второй беременностью [2, 4].

Единственным лечебным мероприятием тогда была струмэктомия (рис. 3). Так, в 1922–1931 гг. в нижнетагильской больнице она составляла 3–8% от всех операций в год [2]. Оперативное лечение проводилось главным образом по поводу явлений механического сдавления

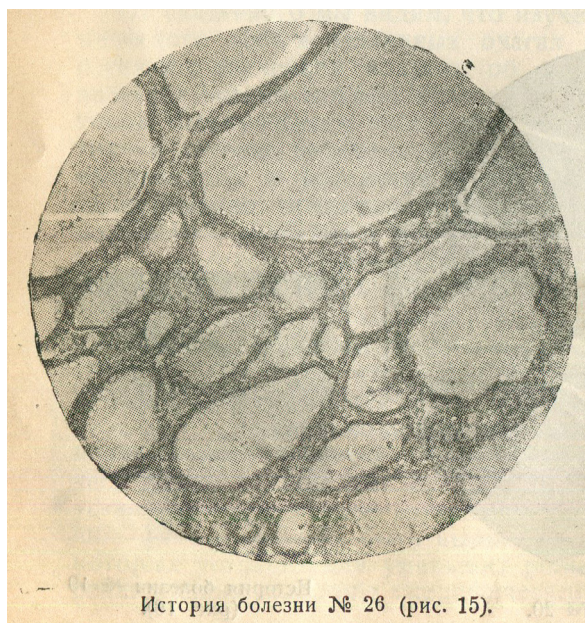
зобом окружающих органов, причем часто после операции наблюдались рецидивы зоба [2].

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ

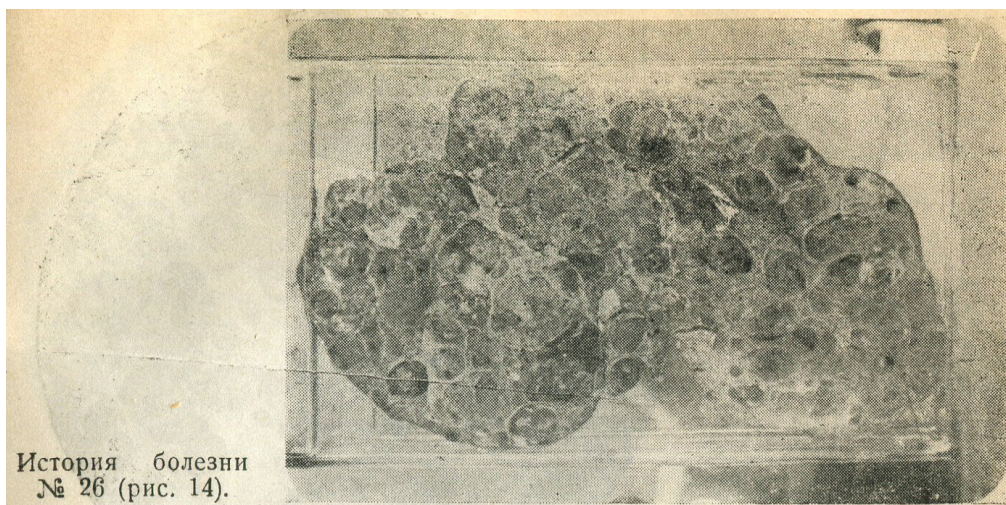
Сегодня распространенность зоба среди населения в целом, как критерий оценки тяжести дефицита йода, уступила место таким показателям, как медиана йодурии, частота неонатальной гипертиреотропинемии, медиана тиреоглобулина в сыворотке крови у детей и взрослых, распространенность зоба у школьников. Эти показатели дополняют друг друга, поскольку содержание йода в моче является чувствительным индикатором недавнего приема йода (дни), уровень тиреоглобулина характеризует потребление йода на протяжении нескольких недель, тогда как изменения частоты зоба отражают длительное обеспечение йодом (от месяцев до лет) [10]. Но ранее, когда йодная профилактика еще не проводилась в широких



История болезни № 26 (рис. 13).



История болезни № 26 (рис. 15).



История болезни № 26 (рис. 14).

Рисунок 3. Клинический случай эутиреоидного узлового непролиферирующего коллоидного зоба [6].

Пациентка, 53 года, зоб появился около 20 лет назад. Клинически — эутиреоз. Показания к оперативному лечению: механические признаки сдавления. Оперирована 13.06.1930 г. под местной анестезией. Зоб состоял из двух боковых и одной срединной части, опускавшейся за грудину. Вес удаленного зоба — 1250,0 г.

Макроскопически: крупночаистого строения конгломерат коллоидных узлов с мелкими участками окостенения.

Микроскопически: фолликулы 100–500 микрон в диаметре и больше, «каплевидность» хорошо выражена, много молодой межфолликулярной ткани; железистый эпителий — кубический и местами уплощен.

масштабах, для оценки значимости проблемы определяли распространенность зоба как косвенный показатель уровня потребления йода и выраженности йодного дефицита, так как на степень увеличения щитовидной железы оказывают влияние тяжесть йодного дефицита, длительность проживания в условиях нехватки йода, профилактические мероприятия, пол, возраст и т.д.

До начала массовой профилактики ЙДЗ местность считалась эндемичной, если более 10% населения имели клинические признаки зоба [7]. Чаще им болели женщины, но в районах тяжелой эндемии нередко и мужчины. Распространенность заболевания определялась количеством страдающих женщин, степенью увеличения ЩЖ, частотой узловых форм зоба и величиной соотношения имеющих зоб мужчин и женщин (индекс Ленца-Бауэра). Чем ближе это соотношение к единице, тем тяжелее зобная эндемия. Эндемия считалась тяжелой, если частота поражения населения была выше 60%, индекс Ленца-Бауэра 1:3 — 1:1, частота узловых зобов — выше 15%, и встречались случаи кретинизма. При легкой эндемии частота поражения населения — выше 10%, индекс Ленца-Бауэра 1:6, узловые формы — 5% [7].

Таким образом, анализируя сегодня материалы зобных экспедиций 1929–1934 гг., эндемию зоба на Урале можно характеризовать как эндемию средней тяжести.

ПРОТИВОЗОБНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

В настоящее время значение йодной недостаточности в этиологии эндемического зоба является общепризнанным. Но в 20–30-е гг. XX в. не все считали эту

профилактику научно-обоснованной. Многие относились к ней как к эмпирическому мероприятию. Неясность представлений об этиологии и патогенезе эндемического зоба создавала известную неуверенность в вопросах его профилактики. Теории этиологии зоба, которые обсуждались в те годы: недостаток йода в воде и пищевых продуктах, паразитарная, геологическая, избыточная радиоактивность водных источников, конституционная, расовая, авитаминоз, плохие санитарные условия жизни и т.д. Даже среди врачей было распространено мнение о зобе как о косметическом недостатке, отсутствовали представления об истинных масштабах эндемии.

Результатом зобных экспедиций было решение о необходимости широкого распространения йодной профилактики на Урале «как одного из важнейших предприятий, идущих в направлении оздоровления населения, поднятия культурного уровня, создания наилучших санитарно-гигиенических условий для населения» [2, 4]. Йодная профилактика была включена в систему социальных мероприятий в очагах зобной эндемии. План противозобных мероприятий состоял из трех направлений [5].

1. Использование двух видов йодированной соли («полноценной соли»): столовой, с содержанием 0,003%, и кормовой для кухни, хозяйства и консервов, с содержанием 0,005% йодистого калия.

2. Школьная профилактика (по 0,001–0,002 КJ в неделю на человека). Уральской зобной комиссией были приняты Карта учета зобных больных и Инструкция для детпрофамбулаторий о постановке опытов йодной противозобной профилактики [5] (рис. 4).

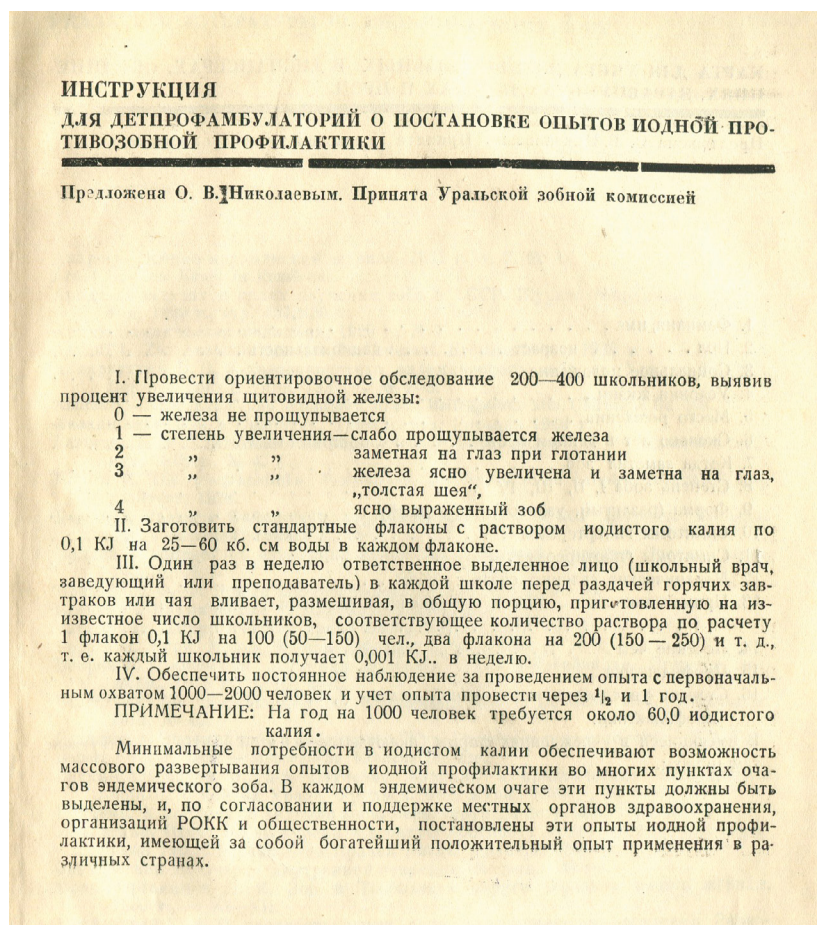


Рисунок 4. Инструкция по проведению йодной противозобной профилактики у школьников, предложенная О.В. Николаевым [4].

В 1931 г. на Урале впервые в стране была применена групповая йодная профилактика по разработанной О.В. Николаевым методике йодирования пищи (рис. 4). Методика заключалась в том, что 1 раз в неделю в общую порцию пищи, рассчитанную на определенное количество человек, прибавлялось нужное количество раствора йодистого калия из расчета 1 мг на человека [7]. «Вредных воздействий от принятой дозы йода в виде сердцебиения, пучеглазия, похудания и жалоб на плохое самочувствие ни у кого не было» [2]. Этот опыт «дал превосходный результат в смысле полной ликвидации эндемического зоба как массового заболевания» [7].

3. Лечебная помощь населению эндемических очагов. «Сюда входит терапия внутренняя — малыми дозами йода (Люголевский раствор по 1–5 капель через 2–1 день, 1–2 раза в день), показанием к которой служат преимущественно наличие симптомов механического сдавления органов, тиреотоксических явлений и быстрого роста зоба при безрезультатности внутренней терапии» [5].

СОЛЬ ПЕРМЯНКА

С XV века Пермская земля была известна по всей России благодаря добыче соли. Ее так и называли — соль «Пермянка». «Пермянка» — почти единственная пищевая соль, идущая на снабжение населения Уральской области в 1929–1934 гг. (рис. 5) [11]. Уральские исследователи оценили содержание йода в пищевой соли и в соликамских калийных минералах, т.к. в зависимости от содержания в них йода можно было бы решать вопрос о его практическом использовании при получении йоди-



Рисунок 5. Соль «Пермянка».

рованной пищевой соли. Но содержание йода составило до 0,001%, что было явно недостаточно. Поэтому был сделан вывод, что лучше пользоваться готовым йодистым калием [11].

В Уральском научно-исследовательском химическом институте был сконструирован специальный полужавальный аппарат для получения йодированной «Пермянки» (рис. 6) [11]. Принцип его работы можно встретить и в современных йодирующих машинах.

Была проведена проверка на стабильность содержания йодистого калия при хранении различных йодированных пищевых солей, которая показала

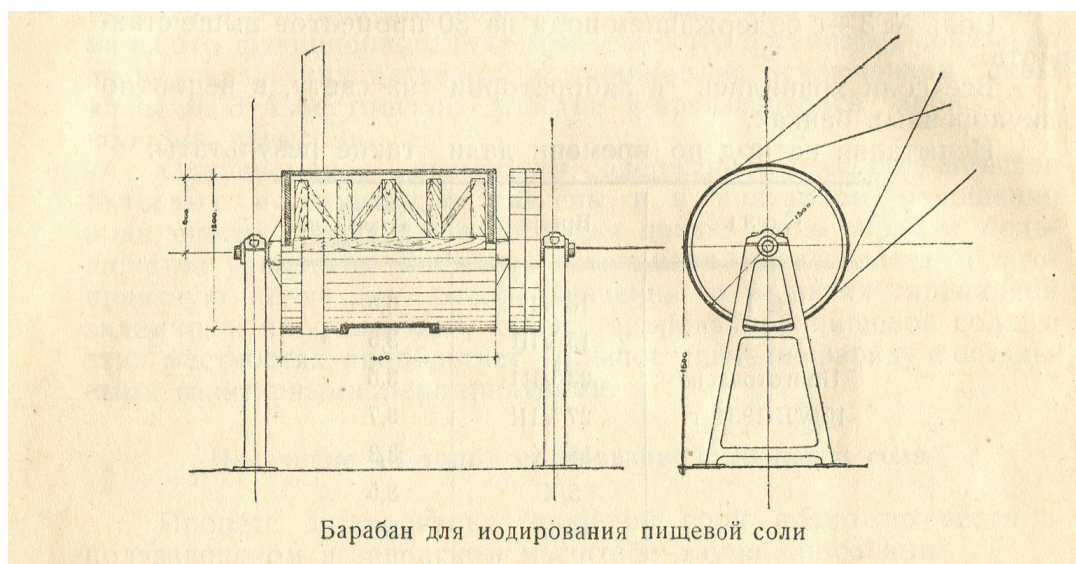


Рисунок 6. Эскиз аппарата для получения йодированной соли [11].

Пищевая соль загружается в деревянный (или железный) барабан, свободно вращающийся на деревянном или железном валу, находящемся внутри мешалки и установленном на железных козлах. Внутри барабана мешалка имеет косо срезанные на концах лопатки, укрепленные на валу в два ряда вертикально. Сквозной вал с перемешивающими лопатками приводится в движение отдельно, в сторону, противоположную вращению барабана. Размеры барабана на 500 кг пищевой соли единовременной загрузки: длина — 1600 мм, внутренний диаметр — 1200 мм, необходимая мощность мотора — 4 лошадиной силы; количество оборотов барабана и мешалки — 15 в минуту. Процесс йодирования производится таким образом. Через загрузочное отверстие в середине барабана загружается 500 кг пищевой соли; при стоящем неподвижно барабане пускается в движение мешалка; водный раствор йодистого калия пульверизуется обыкновенным пульверизатором (или каким-либо другим распылителем); загрузочное отверстие закрывается, и барабан тоже приводится в движение. Раствор йодистого калия берется в количестве 5 литров (или 5 кг), т.е. 1% от количества йодируемой соли; берется 2 г йодистого калия на 5 л раствора, т.е. на 20% выше, чем требуется из расчета 0,0005% йодистого калия от количества йодируемой соли. Избыток йодистого калия необходим на покрытие потерь от испарения стенками аппарата и от частичного распыления вне аппарата при пульверизации. Производительность аппарата — примерно 4 тонны за 8 часов работы при единовременной переработке 500 кг соли. Загрузка занимает 10 минут, пульверизация йодистого калия — 10 минут, перемешивание — 30 минут, разгрузка 10 — минут. Для разгрузки барабан ставится отверстием вниз над воронкой; вращающаяся мешалка пригребает соль с концов барабана к середине и выгружает соль через воронку в вагонетку.

практически одинаковую и достаточную устойчивость при обычных сроках хранения (4–6 месяцев) на свету с неплотно закрытой крышкой йодированных каменной, выварочной и вакуумной солей. Исследователи сделали вывод, что для йодирования годится любая пищевая соль [4, 11].

Йодирование соли и сегодня самый простой, безопасный и дешевый способ массовой профилактики йододефицита. С 1990 г. для йодирования соли стали применять йодад калия, т.к. он предпочтительнее йодида из-за более низкой растворимости и высокой стабильности [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зобные экспедиции внесли значительный вклад в наше понимание дефицита йода. Благодаря большой комплексной экспедиционной работе в 1929–1934 гг. на Урале и в других эндемичных регионах нашей страны были получены многочисленные данные, послужившие основой для успешной организации лечебных и массовых профилактических противозобных мероприятий. Основанное на рубеже 1924–1925 гг. Российское эндокринологическое научное общество объединило коллективные усилия ученых и практических врачей в борьбе с эндемическим зобом. Внедрение в России профилактики йодного дефицита является одной из побед отечественного здравоохранения. Как и обещали, через одно поколение, к 1957 г., в СССР было всего 5% лиц с пальпируемыми зобами [16].

Исследования зоба на Урале были продолжены в последующие годы. В 1977 г. в г. Свердловске по инициативе и при активном участии профессора Ю.М. Михайлова, выдающегося ученого и незаурядного человека, были созданы центр специализированной медицинской помощи больным с эндокринной патологией и самостоятельный курс эндокринологии при Свердловском государственном медицинском институте.

Научные работы многих исследователей были посвящены различным вопросам тиреоидной патологии на Урале: д.м.н., профессора чл.-корр. Академии медицинских наук СССР Лидского А.Т., д.м.н., профессора Левита И.Д., д.м.н., профессора Киселевой Т.П., д.м.н., профессора Суплотовой Л.А., д.м.н., профессора, чл.-корр. РАЕН Терещенко И.В., д.м.н., профессора Смирновой Е.Н., к.м.н. Димовой М.Н., к.м.н. Зайковой И.О., к.м.н. Васькова В.М., к.м.н. Севериной Т.И., д.м.н. Трельской Н.Ю., к.м.н. Росовского Б.Л., д.м.н., профессора Кияева А.В., д.м.н. Дерябиной Е.Г., д.м.н. Макаровой О.Б., к.м.н. Кочергиной М.В., к.м.н. Сентюриной Л.Б., к.м.н. Вязникова В.Г., к.м.н. Соколовой А.Ю., к.м.н. Дрометра Д.А. и др.

Но, несмотря на все научные и практические достижения, решение проблемы дефицита йода остается актуальным и сегодня. Постоянный мониторинг и оценка воздействия являются обязательными компонентами профилактики ЙДЗ. Принятие федерального закона о популяционной йодной профилактике в России, необходимость которого научно обоснована Российской ассоциацией эндокринологов [17], позволит решить эту проблему и сохранить здоровье населения страны.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Дерябина Е.Г. — концепция исследования, сбор и анализ полученных данных, написание текста. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Академику РАН, д.м.н., профессору Мельниченко Галине Афанасьевне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ляпустин В.А. Статистика эндемического зоба и географические зоны его распространения на Урале // Эндемический зоб на Урале. Труды и материалы зобных экспедиций за 1929–1931 гг. Том I / Под ред. В.А. Ляпустина. — Свердловск: Уральское областное государственное издательство. — 1933. — С. 5–25. [Lyapustin VA. Statistics of endemic goiter and geographical zones of its distribution in the Urals. In: Endemic goiter in the Urals. Proceedings and materials of goiter expeditions for 1929–1931. T. I / ed. by Lyapustin VA. Sverdlovsk: Ural Regional State Publishing House. 1933:5–25. (In Russ.)]
2. Эндемический зоб на Урале. Труды и материалы зобной комиссии за 1932–1934 гг. Том II / Под ред. В.А. Ляпустина. — Свердловск: Свердловское областное государственное издательство. — 1935 г. [Endemic goiter in the Urals. Proceedings and materials of goiter expeditions for 1932–1934. T. II / ed. by Lyapustin VA. Sverdlovsk: Ural Regional State Publishing House. 1935. (In Russ.)]
3. Сборник статистических сведений по округам Уральской области, образовавшимся на территории Екатеринбургской губернии: пособие для волостного районирования: [таблицы] / Екатеринбург. губ. исполн. ком. Советов, Комис. по районированию. — Екатеринбург. — 1923. [Collection of statistical information on the districts of the Ural region formed on the territory of the Ekaterinburg province: a manual for volost zoning: [tables]. In: Ekaterinburg. lips executive com. Soviets, Commission. by zoning; Ekaterinburg. 1923. (In Russ.)] <http://elibrary.ru/handle/123456789/12422>
4. Эндемический зоб на Урале. Труды и материалы зобных экспедиций за 1929–1931 гг. Том I / Под ред. В.А. Ляпустина. — Свердловск: Уральское областное государственное издательство. — 1933 г. [Endemic goiter in the Urals. Proceedings and materials of goiter expeditions for 1929–1931. T. I / ed. by Lyapustin VA. Sverdlovsk: Ural Regional State Publishing House. 1933. (In Russ.)]
5. Николаев О.В. Этиология эндемического зоба. Предварительное сообщение // Эндемический зоб на Урале. Труды и материалы зобных экспедиций за 1929–1931 гг. Том I / Под ред. В.А. Ляпустина. — Свердловск: Уральское областное государственное издательство. — 1933. — С. 192–198. [Nikolaev O.V. Etiology of endemic goiter. Preliminary message. In: Endemic goiter in the Urals. Proceedings and materials of goiter expeditions for 1929–1931. T. I / ed. by Lyapustin VA. — Sverdlovsk: Ural Regional State Publishing House. 1933. (In Russ.)]
6. Николаев О.В. Эндемический зоб на Южном Урале // Эндемический зоб на Урале. Труды и материалы зобной комиссии за 1932–1934 гг. Том II / Под ред. В.А. Ляпустина. Свердловск: Свердловское областное государственное издательство. — 1935. — С. 77–100. [Nikolaev O.V. Endemic goiter in the Southern Urals. In: Endemic goiter in the Urals. Proceedings and materials of goiter expeditions for 1932–1934. T. II / ed. by Lyapustin VA. Sverdlovsk: Ural Regional State Publishing House. 1935:77–100. (In Russ.)]

7. Николаев О.В. Эндемический зоб // Руководство по внутренним болезням. Том VII. Болезни эндокринной системы / Под ред. Баранова В.Г. — Ленинград: Издательство Медицина. Ленинградское отделение. — 1966. — С.152–178. [Nikolaev OV. Endemic goiter. In: Guide to internal medicine. Volume VII. Diseases of the endocrine system / ed. by Baranov VG. Leningrad: Medicine Publishing House. Leningrad branch. 1966:152–178. (In Russ.).]
8. Hetzel B. IODINE DEFICIENCY DISORDERS (IDD) AND THEIR ERADICATION. *Lancet*. 1983;322(8359):1126–1129. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90636-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90636-0)
9. Коломийцева М.Г., Неймарк И.И. Зоб и его профилактика. — М.: Медгиз; 1963. [Kolomiitseva MG, Neimark I.I. Goiter and its prevention. Moscow: Medgiz; 1963. (In Russ.).]
10. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251–1262. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3)
11. Беспрозванных Г. Йодированная пищевая соль как профилактическая мера против эндемического зоба и анализы питьевых вод Урала на содержание йода. // Эндемический зоб на Урале. Труды и материалы зобных экспедиций за 1929–1931 гг. Том 1 / Под ред. В.А. Ляпустина. — Свердловск: Уральское областное государственное издательство. — 1933 г. — С. 173–191. [Besprozvannykh G. Iodized table salt as a preventive measure against endemic goiter and analyzes of drinking water in the Urals for iodine content. In: Endemic goiter in the Urals. Proceedings and materials of goiter expeditions for 1929–1931. T.1. Ed. by Lyapustin VA. Sverdlovsk: Ural Regional State Publishing House. 1933:173–191. (In Russ.).]
12. PEREZ C, SCRIMSHAW NS, MUNOZ JA. Technique of endemic goitre surveys. *Monogr Ser World Health Organ*. 1960: 369–383
13. Organization WH, UNICEF, ICCIDD. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. WHO/NHD/01.1 Geneva, Switzerland. *World Heal Organ Geneva*. 2001.
14. WHO, UNICEF & ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6 Geneva. *World Health Organization*. 1994. http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_NUT_94.6.pdf, 1994
15. Zimmermann MB, Andersson M. GLOBAL ENDOCRINOLOGY: Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(1):R13–R21. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0171>
16. Мельниченко Г.А. Развитие эндокринологии в России (90-летие Российской ассоциации эндокринологов) // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — №1. — С.4–10. [Melnichenko GA. The development of endocrinology in Russia (On the occasion of the 90th anniversary of the Russian Association of Endocrinologists). *Problems of Endocrinology*. 2015;61(1):4–10. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20156114-10>
17. Трошина Е.А. Устранение дефицита йода — забота о здоровье нации. Экскурс в историю, научные аспекты и современное состояние правового регулирования проблемы в России // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 4–12. [Troshina EA. Elimination of iodine deficiency is a concern for the health of the nation. An excursion into the history, scientific aspects and the current state of the legal regulation of the problem in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):4–12. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13154>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Дерябина Елена Геннадьевна, д.м.н. [Elena G. Deryabina, MD, PhD]; адрес: Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 1 [1 Repina street, Yekaterinburg, 620028, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>; Researcher ID: A-4758-2017; Scopus Author ID: 57191620146; eLibrary SPIN: 4616-5290; e-mail: helen_mic@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 20.05.2024. Рукопись одобрена: 22.05.2024. Received: 20.05.2024. Accepted: 22.05.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дерябина Е.Г. По следам зобных экспедиций на Урале // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2023. — Т. 19. — №4. — С. 18–27. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12785>

TO CITE THIS ARTICLE:

Deryabina EG. Following the footsteps of goiter expeditions in the Urals. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(4): 18–27. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12785>

ПРЕСС-РЕЛИЗ С КОНГРЕССА ОБЩЕСТВА ЭНДОКРИНОЛОГИИ ENDO 2023



В июне 2023 г. прошло ENDO 2023 — одно из ключевых международных мероприятий, посвященных эндокринным заболеваниям. В статье представлен краткий обзор клинической части мероприятия по вопросам заболеваний щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; левотироксин натрия; эндокринные дизрапторы.

PRESS RELEASE FROM THE ENDOCRINE SOCIETY ENDO 2023 ANNUAL CONFERENCE

ENDO 2023, one of the key international events dedicated to endocrine diseases, was held in June 2023. This article provides a brief overview of the clinical part of the event on thyroid diseases.

KEYWORDS: thyroid; levothyroxine; endocrine disruptors.

Общество эндокринологии (англ. Endocrine Society) — крупное эндокринологическое сообщество, насчитывающее огромное число специалистов в области клинической и фундаментальной эндокринологии, а его ежегодный конгресс ENDO — одно из важных событий для специалистов, работающих в этих направлениях. В 2023 г. мероприятие прошло в городе Чикаго, штат Иллинойс, США, с 15–18 июня в очном формате. На конгрессе освещались как фундаментальные, так и клинические вопросы в эндокринологии. Далее представлен краткий обзор основных новостей клинической части мероприятия по вопросам заболеваний щитовидной железы.

Одной из тем обсуждения на конгрессе было исследование по растущему числу пациентов с первичным гипотиреозом, получающих лечение, отличное от левотироксина натрия. Ученые отметили в своей работе, что количество пациентов в США, принимающих высушенный экстракт щитовидной железы для лечения впервые диагностированного гипотиреоза, почти удвоилось в период с 2010 по 2020 гг. (с 5,4 до 10,2%), в то время как назначение левотироксина натрия как первой линии терапии снизилось с 91,8 до 87,2%. Количество пациентов, которым был назначен трийодтиронин в целом оставалось таким же (2%). Клинические рекомендации Американской тиреоидной ассоциации, как и клинические рекомендации по лечению гипотиреоза в Российской Федерации, рекомендуют левотироксин натрия как основной препарат для лечения гипотиреоза. Однако примерно 10–20% пациентов, которые уже получают левотироксин натрия и отмечают сохранение симптомов гипотиреоза, несмотря на нормализацию уровня тиреотропного гормона (ТТГ), а также пациенты с впервые выявленным гипотиреозом, не доверяющие «гормональным препаратам», могут искать новые, «более натуральные» методы лечения. Как указывают авторы исследования, такое перераспределение может быть связано с малой доступностью квалифицированных медицинских специалистов, осознающих все риски назначения альтернативной терапии гипотиреоза, в том числе увеличение использования биологически активных добавок за последние годы [1].

На конгрессе, кроме того, было представлено исследование по воздействию диоксинов на функцию щитовидной железы. Диоксины — это высокотоксичные и устойчивые в окружающей среде соединения, которые образуются в основном в результате промышленных процессов, например при неправильном сжигании мусора. Они могут также выбрасываться в воздух в ходе естественных процессов, таких как лесные пожары и извержения вулканов. Сегодня люди подвергаются воздействию диоксинов в основном при употреблении пищи, в частности продуктов животного происхождения, загрязненных этими химическими веществами. Предыдущие работы взаимосвязи между воздействием диоксинов на функцию щитовидной железы имели противоречивые результаты. В представленном на конгрессе исследовании, в котором приняли участие 2818 пациентов, ученые подтвердили, что присутствие диоксинов в крови было значимо связано с повышенным уровнем ТТГ (>5,6 мМЕ/мл). Учитывая результаты, необходимы дальнейшие исследования на тему влияния диоксинов на функцию щитовидной железы и усилия по снижению их воздействия на человеческую популяцию [2].

Также в рамках ENDO 2023 выпущено научное заявление, которое посвящено общим эндокринным изменениям у пожилых людей, включая менопаузу, остеопороз, развитие нарушений углеводного обмена, функции щитовидной железы. Основной целью данного отчета является предоставление информации для будущих исследований, направленных на совершенствование профилактики и лечения возрастных эндокринных заболеваний с целью улучшения здоровья пожилых людей. В документе также уделяется внимание различию между естественными аспектами старения, которые могут подвергаться чрезмерной терапии, и состояниями, такими как климактерические симптомы и остеопороз, которые требуют особого внимания и соответствующего лечения. В частности, в научном заявлении отмечается, что концентрация ТТГ выше референсного диапазона в сочетании с нормальной концентрацией свободного (св) Т4 довольно часто встречается у пожилых людей, как и изолированное снижение уровня свТ3 ниже референсного диапазона. Также

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



подчеркивается, что пожилым людям с устойчивым субклиническим гипотиреозом с концентрацией ТТГ <7 мМЕ/л не следует назначать препараты левотироксина натрия, в то время как необходимость терапии при субклиническом гипотиреозе с уровнем ТТГ ≥7 мМЕ/л остается спорной. Это связано с тем, что при уровне ТТГ от 7 до 9,9 мМЕ/л

может увеличиваться риск сердечно-сосудистой смертности и инсульта, как и при чрезмерном применении левотироксина натрия и субклиническом тиреотоксикозе [3]. Необходимы дальнейшие исследования.

В 2024 г. ENDO пройдет в городе Бостоне, штат Массачусетс, США, с 1 по 4 июня в очном формате.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ettleson MD, Ibarra S, Wan W, Peterson S, Laiteerapong N, Bianco AC. Demographic, Healthcare Access, and Dietary Factors Associated With Thyroid Hormone Treatments for Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(12):e1614-e1623. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad331>
2. Han C, Lee S, Pearce EN. OR06-06 Association Between Mixed Dioxin Exposure And Thyroid Functions In U.S. Adults: A Comparison Of Three Statistical Models. *J Endocr Soc.* 2023;7(Suppl 1):bvad114.1052. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad114.1052>
3. Cappola AR, Auchus RJ, El-Hajj Fuleihan G, et al. Hormones and Aging: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(8):1835-1874. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad225>

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 02.08.2024. Одобрена к публикации: 03.08.2024. Received: 02.08.2024. Accepted: 03.08.2024

ЦИТИРОВАТЬ:

Пресс-релиз с конгресса общества эндокринологии ENDO 2023 // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2023. — Т. 19. — № 4. — С. 28-29. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12791>

TO CITE THIS ARTICLE:

Press release from the Endocrine Society ENDO 2023 Annual Conference. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(4):28-29. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12791>

