

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

Научно-практический медицинский журнал



КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ

Clinical and
experimental
thyroidology

TOM 21
2025
№1



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

**«КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ТИРЕОИДОЛОГИЯ»:**

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

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

Клиническая и экспериментальная тиреология

Том 21, №1

Январь-Март

2025

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 24.07.2025 г.
Подписано в печать 27.08.2025 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. 21 Issue 1 January-March 2025

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
М.С. Мальцев, М.В. Рейнберг, А.А. Трухин, С.И. Алиева, А.В. Манаев, С.С. Серженко, К.Ю. Слащук ПРИМЕНИМОСТЬ ТЕКСТУРНЫХ ПРИЗНАКОВ ОФЭКТ/КТ В ОЦЕНКЕ ОТВЕТА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РАДИОЙОДТЕРАПИЮ	4	Maltsev M.S., Reinberg M.V., Trukhin A.A., Alieva S.I., Manaev A.V., Serzhenko S.S., Slashchuk K.Y. SPECT/CT TEXTURAL FEATURES APPLICABILITY IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER RESPONSE ASSESSMENT AFTER RADIOIODINE THERAPY
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ		REVIEWS
Л. Цуркан, Г.А. Герасимов ОБЗОР РЕГУЛИРОВАНИЯ И ПРАКТИКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ДОБАВОК В СТРАНАХ ВОСТОЧНОЙ/ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЕВРОПЫ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ	15	Turcan L., Gerasimov G.A. REVIEW OF REGULATION AND PRACTICE OF USE OF IODINE SUPPLEMENTS IN COUNTRIES OF EASTERN/CENTRAL EUROPE AND CENTRAL ASIA
Е.А. Трошина, М.Х. Боташева, Н.В. Мазурина, Ю.Г. Лейтес, А.С. Галеев ТИРЕОГАСТРАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	23	Troshina E.A., Botasheva M.H., Mazurina N.V., Leites Y.G., Galeev A.S. THYROGASTRIC SYNDROME: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM
А. Шевэ, К.Ш. Гаджиева, К.Ю. Слащук, Е.В. Бондаренко, А.К. Эбзеева, Д.Г. Бельцевич ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ И СПОРАДИЧЕСКИХ ФОРМ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ	30	Chevais A., Gadzhieva K.S., Slashchuk K.Y., Bondarenko E.V., Ebzeeva A.K., Beltsevich D.G. GENETIC DIAGNOSIS OF HEREDITARY AND SPORADIC FORMS OF MEDULLARY THYROID CANCER: CLINICAL IMPORTANCE AND PERSPECTIVES

ПРИМЕНИМОСТЬ ТЕКСТУРНЫХ ПРИЗНАКОВ ОФЭКТ/КТ В ОЦЕНКЕ ОТВЕТА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РАДИОЙОДТЕРАПИЮ



© М.С. Мальцев^{1,2}, М.В. Рейнберг³, А.А. Трухин^{1,3*}, С.И. Алиева³, А.В. Манаев^{1,3}, С.С. Серженко³, К.Ю. Слащук³

¹Национальный исследовательский ядерный институт «МИФИ», Москва, Россия

²Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Несмотря на широкое развитие методов анализа медицинских изображений, включая технологии радиомики, их внедрение в повседневную клиническую практику остается ограниченным. Одним из перспективных направлений является использование текстурных признаков, рассчитываемых по данным гибридных методов визуализации, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Эти признаки отражают пространственные особенности распределения радиофармацевтических препаратов и могут быть использованы для прогнозирования ответа на лечение.

ЦЕЛЬ. Оценить прогностическую ценность текстурных признаков, извлеченных из ОФЭКТ/КТ-изображений, в оценке ответа на радиойодтерапию (РИТ) дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 53 пациента с ДРЩЖ, которым проводилась посттерапевтическая ОФЭКТ/КТ через 72 часа после введения натрия йодида I-131. В общей сложности проанализировано 88 областей накопления в остаточной ткани щитовидной железы (ЩЖ) и 61 метастатический очаг ДРЩЖ. Статус заболевания (ремиссия или рецидив) определяли через 6 месяцев после РИТ в соответствии с клинико-лабораторными и инструментальными критериями. Для оценки прогностической ценности текстурных признаков использовались модели логистической регрессии и ROC-анализ. Признаки отбирались с использованием алгоритмов mRmR, Lasso и статистических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Созданы и протестированы диагностические модели, основанные на текстурных признаках, отдельно для остаточной ткани ЩЖ и метастатических очагов ДРЩЖ. Модель, построенная на признаках метастазов ДРЩЖ, продемонстрировала высокую прогностическую ценность ($AUC=0,88$), в то время как модель, построенная на данных остаточной ткани ЩЖ, показала умеренную прогностическую ценность ($AUC=0,61$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Текущее исследование демонстрирует возможность применения радиомики, основанной на выделении текстурных признаков накопления I-131 на изображения ОФЭКТ/КТ для прогнозирования исходов радиойодтерапии при ДРЩЖ. Использование этих признаков может повысить точность стратификации риска рецидива и персонализировать РИТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прогнозирование; дифференцированный рак щитовидной железы; радиойодтерапия; текстурные признаки; ядерная медицина; персонализированная медицина; ОФЭКТ/КТ; радиомика.

SPECT/CT TEXTURAL FEATURES APPLICABILITY IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER RESPONSE ASSESSMENT AFTER RADIOIODINE THERAPY

© Mikhail S. Maltsev^{1,2}, Maria V. Reinberg³, Alexey A. Trukhin^{1,3*}, Sema I. Alieva³, Almaz V. Manaev^{1,3}, Sergey S. Serzhenko³, Konstantin Y. Slashchuk³

¹National Research Nuclear Institute «MEPhI», Moscow, Russia

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Despite the significant advancement of medical image analysis methods, including radiomics technologies, their routine integration into clinical practice remains limited. One promising direction is the use of textural features derived from hybrid imaging modalities, such as single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT). These features reflect the spatial characteristics of radiopharmaceutical distribution and can potentially be used to predict treatment response.

OBJECTIVE: Assess the prognostic value of textural features extracted from post-therapeutic SPECT/CT images in evaluating the response to radioiodine therapy (RIT) in patients with differentiated thyroid cancer (DTC).

MATERIALS AND METHODS: The study included 53 patients with DTC who underwent post-therapeutic SPECT/CT imaging 72 hours after administration of sodium iodine I-131. A total of 88 accumulation areas in the residual thyroid gland (thyroid gland) tissue and 61 metastatic foci of prostate cancer were analyzed. Disease status (remission or recurrence) was assessed six months after RIT based on clinical, laboratory, and imaging criteria. Logistic regression models and receiver operating

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



characteristic (ROC) analysis were used to evaluate the predictive value of the extracted textural features. Feature selection was performed using mRmR, Lasso, and conventional statistical criteria.

RESULTS: Diagnostic models based on textural features were developed and tested separately for residual thyroid tissue and metastatic DTC lesions. The model based on features from metastatic lesions demonstrated high predictive performance (AUC = 0.88), while the model based on residual thyroid tissue showed moderate prognostic value (AUC=0.61).

CONCLUSION: This study demonstrates the feasibility of using radiomics based on SPECT/CT-derived I-131 uptake textural features to predict outcomes of radioiodine therapy in DTC. The application of these features may enhance the accuracy of recurrence risk stratification and contribute to more personalized treatment strategies.

KEYWORDS: prognosis; differentiated thyroid cancer; radioiodine therapy; textural features; nuclear medicine; personalized medicine; SPECT/CT; radiomics.

ОБОСНОВАНИЕ

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) — это опухоль из фолликулярных клеток, которая обладает уникальным свойством селективно метаболизировать йод, что обуславливает возможность проведения радиоiodтерапии (РИТ) после хирургического лечения у части пациентов промежуточного и высокого риска рецидива.

Одной из важных проблем лечебно-диагностических процессов этого метода остается отсутствие надежных критериев достижения эффекта РИТ ДРЩЖ [1, 2]. Дозиметрическая характеристика — «поглощенная доза» в очагах накопления натрия йодида I-131 имеет невысокую прогностическую ценность (AUC=0.6-0.7) прогноза эффекта РИТ [3]. Прогностическая ценность также ограничена сложностью вычисления поглощенной дозы, а именно погрешностью измерений [8]. Также можно отметить невозможность проведения дозиметрического планирования на низких дозировках натрия йодида I-131 (30-60 МБк), ввиду различия характеристик фармакокинетики по сравнению с терапевтическими дозировками (1 100–7400 МБк).

Все большее практическое применение в радиологии находит текстурный анализ медицинских изображений,

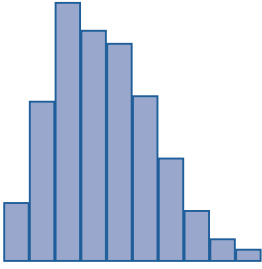
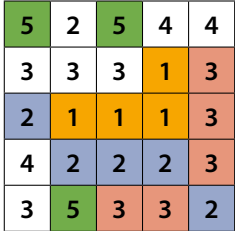
иногда называемый термином «радиомика». Дать определение термину «радиомика» можно как медицинской дисциплине, в рамках которой применяют методы извлечения количественных характеристик медицинских изображений, отражающих упорядоченность, контраст и интенсивность изображения, для построения описательных и прогностических моделей исследуемых состояний человека, полезных для принятия врачебного решения.

Несмотря на множество исследований по применению радиомики в клинической практике, малая часть доходит до клинического применения ввиду различия платформ для текстурного анализа, протоколов получения медицинских изображений, методов реконструкции медицинских изображений [5, 6].

Сегодня общедоступно применение программных средств для исследования изображений молекулярной визуализации, что позволяет описать накопления радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) не только с точки зрения интенсивности накопления (признаки первого порядка), но и с позиции упорядоченности, контрастности изображения, вида текстур (признаки второго и третьего порядков, табл. 1).

Радиомическое исследование трехмерного изображения включает этапы: получение медицинских

Таблица 1. Категории признаков изображений и их иллюстрация

Категория признака	Признаки	Иллюстрации
Первого порядка	Количественные признаки изображения (гистограммы признаков)	
Второго порядка	Признаки, полученные из GLCM*	
Высшего порядка	Признаки, полученные из GLRLM/GLZM***	

*GLCM — матрица пространственной смежности (англ. Gray Level Co-occurrence Matrix).
**GLRLM — матрица длин пробегов уровней серого (англ. Gray Level Run Length Matrix).
***GLZM — матрица размеров зон уровней серого (англ. Gray Level size Zone Matrix) [7].

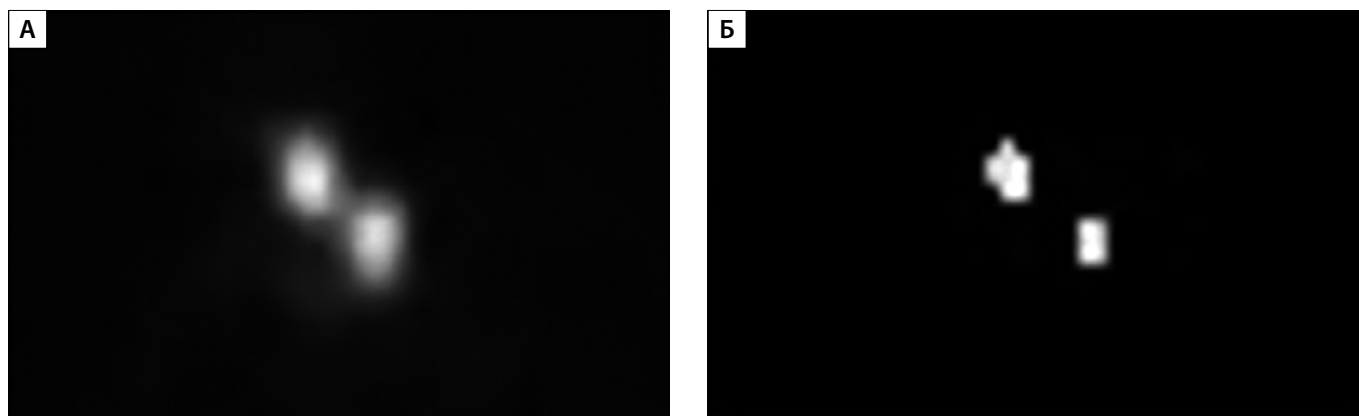


Рисунок 1. Срез ОФЭКТ/КТ исходного распределения (А) и маски (Б).

изображений в рамках известного протокола; локализация объема интереса (VOI) экспертным методом; сегментации объема по установленным заранее правилам; выделение (расчет) текстурных признаков для исследуемых объемов интереса; набор базы данных, достаточной для построения прогностической модели; разработка диагностической модели и оценка ее эффективности.

Сообщается об успешном применении диагностических моделей на основе текстурных признаков, определенных в областях накопления РФЛП при проведении ПЭТ/КТ, для оценки ответа на химиотерапию и лучевую терапию. Построенная модель в совокупности с биохимическими показателями крови обладает высокой прогностической ценностью [4]. Аналогичным образом возможно применить текстурные признаки в исследовании изображений однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Так был описан способ оценки риска рецидива ДРЦЖ после проведения радиойодтерапии с применением стандартизированных захватов SUVpeak и SUVmax в прогностической модели. Однако применение способа требует учета множества влияющих факторов на точность измерения, что не позволяет повсеместно внедрить его в клиническую практику [16].

Таким образом, *цель исследования* — изучить применимость текстурных признаков ОФЭКТ/КТ изображений в оценке ответа ДРЦЖ на РИТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Объектом исследования стали изображения посттерапевтической ОФЭКТ/КТ 53 пациентов, для каждого из которых исследованы особенности распределения РФЛП.

Предметом исследования являются текстурные признаки зон интереса: накопления в ложе ЩЖ — остаточная ткань либо метастатические очаги; локализованные в лимфатических узлах шеи, а также отдаленные метастазы в легких и костях. Поскольку у каждого пациента имелось не менее 1 очага накопления РФЛП, суммарно размечено и изучено 149 областей интереса у 53 пациентов.

При определении текстурных признаков распределения I-131 на изображениях посттерапевтической ОФЭКТ/КТ после проведения радиойодтерапии при ДРЦЖ проводилась их локализация, программная сегментация, построение матриц встречаемости уровней серого и вычисление текстурных признаков.

Способ локализации объема интереса был выбран исходя из минимизации требований к инструментальным навыкам оператора, в данном случае — врача-рентгенолога или радиолога. Врач в рамках создания маски захватывал воксел с максимальной интенсивностью (рис. 1).

После чего применяли программную сегментацию фиксированного по линейным размерам объема интереса в виде куба с длиной ребра 5, 7, 9 и 11 вокселей, в центре которого находится воксел с максимальным значением интенсивности (рис. 2).

Последующее вычисление текстурных признаков в кубических объемах интереса основано на построении матриц частотностей уровней серого, которые включают матрицы пространственной смежности, длин пробега уровней серого, размеров зон уровней серого.

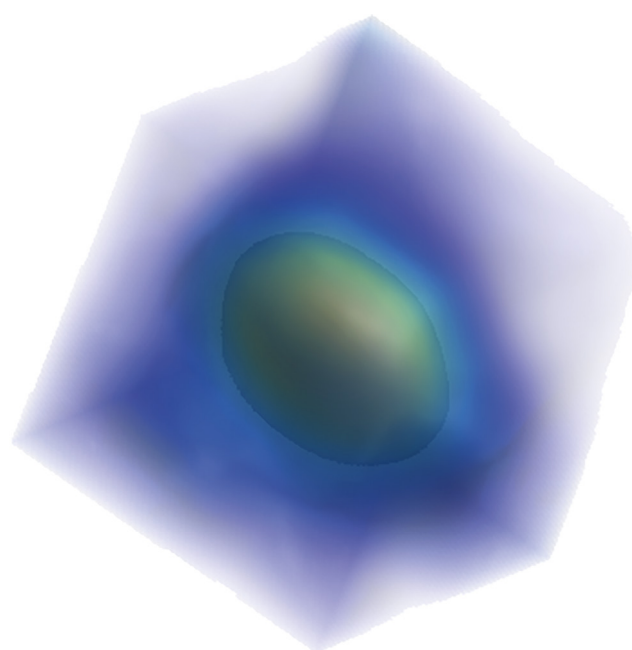


Рисунок 2. Локализованный кубический объем области интереса, центр которого совпадает с максимальным значением интенсивности в маске.

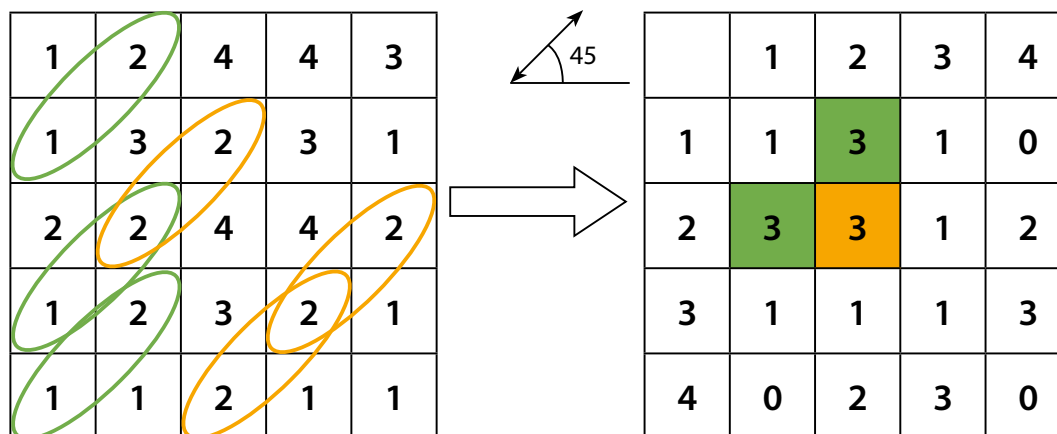


Рисунок 3. Пример построения матрицы частотности уровней серого (англ. GLCM) на основании исходного двумерного распределения, соседства вокселей под углом 45 градусов.

На рисунке 3 представлен пример построения матрицы пространственной смежности двумерного распределения. По матрице частотности уровней серого рассчитаны признаки [7]. Аналогично для матриц длин пробегов уровней серого, а также размеров зон уровней серого [7].

Продолжительность исследования

Изображения посттерапевтической ОФЭКТ/КТ получены с февраля 2016-го по февраль 2025 гг.

Критерии соответствия

Пациенты разделены на две группы. Первая группа включает 24 человека с «положительным» ответом на РЙТ. Вторая группа включает 29 человек с «отрицательным» ответом на РЙТ. Критерии включения в первую и вторую группы представлены в таблице 3.

В первую и вторую группы были включены пациенты промежуточного и высокого послеоперационного риска рецидива согласно критериям American Thyroid Association (табл. 2); положительным ответом на РЙТ

Таблица 2. Критерии промежуточного и высокого рисков рецидива

Промежуточный риск		Высокий риск	
• агрессивный гистологический вариант; • cN1 или pN1 при поражении >5 лимфатических узлов, макрометаастазы (размером <3 см в наибольшем измерении); • ДРЩЖ с сосудистой инвазией; • положительный край резекции; • уровень нестимулированного тиреоглобулина (ТГ) ≤10 нг/мл через 6–12 недель после тиреоидэктомии		• резидуальная опухоль; • pN1 с любым метастатическим лимфатическим узлом размером >3 см в наибольшем измерении; • макроскопическая экстра tireоидная инвазия; • широко инвазивный фолликулярный рак (>4 очагов сосудистой инвазии); • отдаленные метастазы; • уровень нестимулированного ТГ >10 нг/мл через 6–12 недель после тиреоидэктомии	

Таблица 3. Критерии ответа на РЙТ

1 группа	Полный ответ (ремиссия)	• отрицательные данные УЗИ; • концентрация нестимулированного ТГ ≤0,2 нг/мл при низком уровне антител к ТГ; • концентрация стимулированного ТГ ≤0,1 нг/мл, если пациент переквалифицирован из другой группы
	Биохимический рецидив	• отрицательные данные УЗИ, СВТ*, КТ; • концентрация нестимулированного ТГ >1 нг/мл; • концентрация стимулированного ТГ >10 нг/мл; • вираж антител к ТГ (постоянное увеличение уровня антител при динамическом наблюдении)
2 группа	Структурный рецидив	• структурные или функциональные признаки опухоли при любой концентрации ТГ и/или антител к ТГ
	Неопределенный опухолевый статус	• отрицательные или неспецифические данные УЗИ, СВТ, КТ; • концентрация ТГ без стимуляции 0,2 < ТГ ≤ 1 нг/мл; • концентрация ТГ после стимуляции составляет 1 < ТГ ≤ 10 нг/мл; • уровень антител к ТГ стабильный или снижается

*СВТ — скintiграфия всего тела.

являлось достижение биохимической и структурной ремиссии заболевания после одного или нескольких курсов радиоiodтерапии; отрицательным ответом — персистенция заболевания после одного или нескольких курсов РИТ либо наличие резистентности к РИТ (табл. 3).

Условия проведения

Пациентам перорально вводили радиофармацевтическое лекарственное средство натрия йодид, I-131 — субстанция-раствор, № реестровой записи ФС-002065, производства ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектовой ядерной медицины» ФМБА России. Медиана вводимой терапевтической активности натрия йодид, I-131 составила 3770 МБк, наименьшее значение — 1850 МБк, наибольшее значение — 7700 МБк. Медиана кумулятивной терапевтической активности натрия йодид, I-131 составила 5200 МБк, наименьшее значение — 1850 МБк, наибольшее значение — 33 850 МБк.

Посттерапевтические изображения получены с помощью комбинированной системы ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670, с использованием коллиматора для высоких энергий (HEGP), системой слежения расстояния до пациента «Body contour». Протокол ОФЭКТ включал получение 20 сцинтиграфических проекций через каждые 18 градусов, матрица проекции ОФЭКТ/КТ 128x128, время экспозиции 25 секунд. Протокол рентгеновской компьютерной томографии включал спиральное сканирование с током рентгеновской трубки 400 мА, напряжение 120 кВ. Реконструкция ОФЭКТ/КТ изображения проводилась с учетом коррекции ослабления гамма-излучения (аттенуации) и пика рассеянного гамма-излучения от I-131. Выбран алгоритм реконструкции Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM), включающий 5 итераций, 10 подмножеств, предфильтр изображения Hann (0.9;0) и постфильтр изображения Butterworth (0.48;10).

С помощью инструментов рабочей станции врача-радиолога Xeleris проделана ручная «экспертная» локализация с созданием маски в виде ненулевых вокселей в объеме интереса в аналогичной по размеру матрице исходному 3-мерному изображению ОФЭКТ. Исходное изображение и созданная маска сохранялись в формате DICOM.

Предобработку изображений, получение текстурных признаков производили в среде программирования MATLAB (The MathWorks, США).

Описание групп пациентов и медицинского вмешательства

В исследование включены данные 53 пациентов в возрасте от 18 до 92 лет. Все пациенты после хирургического лечения в объеме тиреоидэктомии с различными вариантами лимфаденэктомии прошли от 1 до 4 курсов РИТ, диапазон кумулятивной терапевтической активности I-131 от 1,85 до 33,85 ГБк. В зависимости от ответа на РИТ были разделены на 2 группы: «положительные» — 24 пациента, достигшие биохимической и структурной ремиссии и «отрицательные» — 29 пациентов, у которых отмечена персистенция заболевания и/или резистентность к РИТ, характеристика пациентов представлена в таблице 4. Группы не отличались по возрасту, полу, гистологическому типу опухоли, не было статистически значимых различий на уровне $p=0,05$ по размеру первичной опухоли или объему поражения лимфатических узлов шеи, однако все пациенты с отдаленными метастазами ($n=13$) были в группе 2. Исходная послеоперационная группа риска рецидива отличалась, в 1 группе — 23 пациента высокого риска и 6 пациентов промежуточного, во 2 группе — 8 пациентов высокого риска и 16 промежуточного.

В группе с положительным ответом на лечение повышение АТ к ТГ наблюдалось у 1 пациента, тогда как в группе с отрицательным ответом — у 6 пациентов. Среди пациентов 2 группы диапазон повышения АТ к ТГ был от 1,5 до 10-кратного превышения относительно верхней границы референсного интервала лаборатории (так как референсный интервал отличался в разных лабораториях).

Этический комитет

Проведение исследования было разрешено локальным независимым этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (выписка из протокола № 5 от 09.03.2017). От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на включение результатов их обследования и лечения в исследование, которое проводилось в соответствии с утвержденным

Таблица 4. Клинические характеристики пациентов в зависимости от ответа на РИТ

Показатель	Группа 1 (n=24) «Положительные»	Группа 2 (n=29) «Отрицательные»
ТГ, нг/мл (медиана [95% ДИ])	4,95 [0,04; 331,90]	105,52 [0,04; 5000,00]
Время наблюдения, мес (медиана [95% ДИ])	25,0 [5,6; 82,8]	20,5 [3,7; 90,6]
Курсы РИТ, количество	1–19 (79%)	1–12 (43%)
	2–5 (21%)	2–7 (25%)
	3–0 (0%)	37 (25%)
	4–0 (0%)	4–2 (7%)
Дозировка I-131, МБк (медиана [95% ДИ])	3710 [2005; 12672]	8950 [3411; 29003]

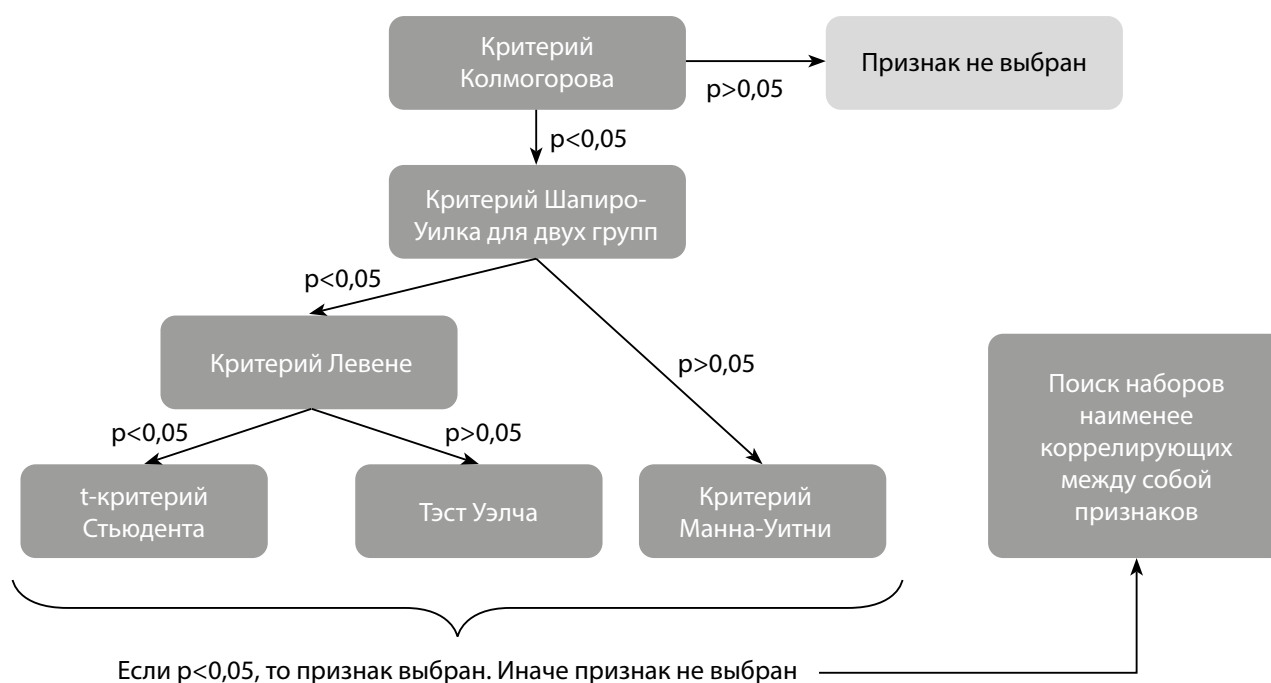


Рисунок 4. Алгоритм отбора признаков с помощью статистических критериев.

протоколом, этическими принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1962 г. с дополнениями, трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующим законодательством Российской Федерации.

Статистический анализ

Работа с данными, в том числе обучение логистической регрессионной модели проведены с помощью библиотек Scikit-learn, NumPy, Pandas языка Python. Кросс-валидация проведена с помощью метода Leave-One-Out (LOO). Построение матриц встречаемости уровней серого, а также вычисление на их основании текстурных признаков проведено согласно Image Biomarkers Standardization Initiative [7]. В рамках процедуры предобработки, значение дискретизации шкалы уровней серого принималось равным 128, 256 [7].

При отборе признаков накоплений на посттерапевтических изображениях ОФЭКТ/КТ были использованы алгоритмы mRmR (англ. Minimum Redundancy Maximum Relevance), Lasso и «классический». Под «классическим» подходом подразумевается последовательное применение статистических критериев и отбор признаков по их результатам (рис. 4). Кросс-валидацию проводили методом LOO.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученный набор данных в ходе обработки посттерапевтических ОФЭКТ/КТ был использован для создания прогностической модели оценки рецидива ДРЦЖ после РИТ. Отдельно исследовали текстурные признаки остаточной ткани и метастазов.

При исследовании прогностической ценности признаков накоплений в остаточной ткани ЦЖ были

выделены наборы признаков групп с положительным и отрицательным ответом на РИТ для построения прогностических моделей. Признаки x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 отобраны с помощью алгоритма mRmR, признак x_6 отобран «классическим» алгоритмом (табл. 4). В наименовании признака присутствует указание размеров матрицы сегментации (5, 7 и 11 вокселей), а также градация шкалы уровня серого (128 и 256 уровней). Значения признаков представлены в нормированном виде. Нормировку производили по минимальному и максимальному значению признака в группах с положительным и отрицательным ответом после РИТ (столбец 5, табл. 5).

Модель логистической регрессии, полученная с использованием текстурных признаков остаточной ткани ЦЖ, отобранных с помощью алгоритма mRmR (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5), представлена ниже (ур. 1). Пороговое значение классификации «cut-off» равно 0,496 для значения p при условии приближенного равенства чувствительности и специфичности модели.

$$\log \frac{p}{1-p} = -0,739x_1 - 0,368x_2 - 0,359x_3 + 0,779x_4 - 0,707x_5 + 0,661 \quad (1)$$

Модель логистической регрессии, полученная с использованием текстурных признаков остаточной ткани ЦЖ, отобранных с помощью «классического» алгоритма (x_6), представлена ниже (ур. 2). Пороговое значение классификации «cut-off» равно 0,479 для значения p при условии приближенного равенства чувствительности и специфичности модели.

$$\log \frac{p}{1-p} = -0,815x_6 - 0,176 \quad (2)$$

В результате ROC-анализа определены характеристики моделей и представлены в таблице 6.

ROC-кривые диагностических моделей ур. 1 и ур. 2 изображены на рис. 5.

При исследовании прогностической ценности текстурных признаков накоплений в метастазах ДРЩЖ были выделены наборы признаков групп с положительным и отрицательным ответом на РИТ для построения прогностических моделей. Признаки $x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}$ отобраны с помощью алгоритма mRmR, признак x_{12} отобран алгоритмом Lasso, признаки x_{13}, x_{14} отобраны «классическим» алгоритмом (табл. 6). В наименовании признака присутствует указание размеров матрицы сегментации (5, 7 и 11 вокселей), а также градация шкалы уровня серого (128 и 256 уровней). Значения признаков представлены в нормированном виде. Нормировку производили

браны с помощью алгоритма mRmR, признак x_{12} отобран алгоритмом Lasso, признаки x_{13}, x_{14} отобраны «классическим» алгоритмом (табл. 6). В наименовании признака присутствует указание размеров матрицы сегментации (5, 7 и 11 вокселей), а также градация шкалы уровня серого (128 и 256 уровней). Значения признаков представлены в нормированном виде. Нормировку производили

Таблица 5. Значения текстурных признаков остаточной ткани ЩЖ

Краткое обозначение признака	Название признака	Значение и 95% ДИ для группы с положительным ответом на РИТ (нормированное)	Значение и 95% ДИ для группы с отрицательным ответом на РИТ (нормированное)	Максимальное и минимальное значение всех пациентов (не нормированное)
1	2	3	4	5
x_1	IntensityHistogramQuartileCoefficient-OfDispersion_11_128	0,57 [0,48; 0,65]	0,69 [0,63; 0,75]	[0,05; 0,73]
x_2	LargeZoneLowGreyLevelEmphasis_7_256	28 [3; 63] E-4	2 [0,01; 6] E-2	[19E-5; 57]
x_3	LargeZoneLowGreyLevelEmphasis_5_128	48 [6; 107] E-4	2 [0,01 ;6] E-2	[2E-4; 76]
x_4	LargeZoneHighGreyLevelEmphasis_11_128	88 [23; 176] E-3	12 [6; 20] E-3	[3; 1318] E3
x_5	LargeZoneHighGreyLevelEmphasis_5_256	0,30 [0,23; 0,39]	40 [32; 48] E-2	[1; 35] E3
x_6	MinDiscretisedIntensity_11_256	0,28 [0,19; 0,37]	0,17 [0,10; 0,25]	[1; 19]

Таблица 6. Характеристики моделей (уравнений)

№ ур.	Признаки	AUC	Чувствительность и 95% ДИ	Специфичность и 95% ДИ	PPV и 95% ДИ
1	x_1, x_2, x_3, x_4, x_5	0,61	0,58 [0,44; 0,74]	0,56 [0,41; 0,71]	0,52 [0,38; 0,67]
2	x_6	0,60	0,60 [0,45; 0,75]	0,45 [0,35; 0,55]	0,53 [0,39; 0,67]

*PPV — Positive Predictive Value

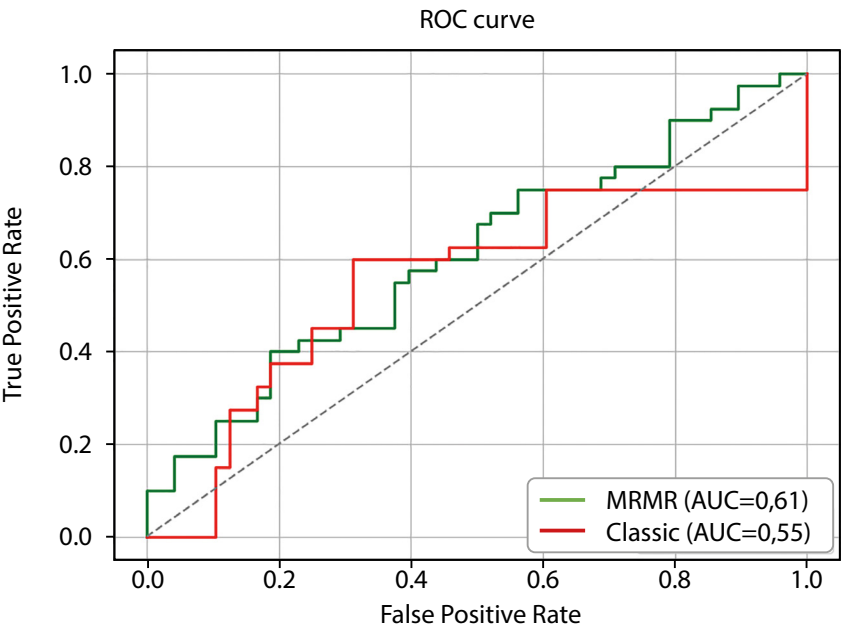


Рисунок 5. ROC-кривые диагностических моделей для остаточной ткани ЩЖ.

по минимальному и максимальному значению признака в группах с положительным и отрицательным ответом на РИТ (столбец 5, табл. 7).

Модель логистической регрессии, полученная с использованием текстурных признаков метастазов ДРЩЖ, отобранных с помощью алгоритма mRmR ($x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}$), представлена ниже (ур. 3). Пороговое значение классификации «cut-off» равно 0,513 для значения p при условии приблизительного равенства чувствительности и специфичности модели.

$$\log \frac{p}{1-p} = 1,609x_7 - 0,730x_8 + 1,037x_9 + 1,553x_{10} + 0,671x_{11} - 0,855 \quad (3)$$

Модель логистической регрессии, полученная с использованием текстурных признаков метастазов ДРЩЖ, отобранных с помощью алгоритма Lasso (x_{12}), представлена ниже (ур. 4). Пороговое значение классификации «cut-off» равно 0,502 для значения p при условии приблизительного равенства чувствительности и специфичности модели.

$$\log \frac{p}{1-p} = 2,222x_{12} - 1,052 \quad (4)$$

Модель логистической регрессии, полученная с использованием текстурных признаков метастазов ДРЩЖ,

отобранных с помощью «классического» алгоритма (x_{13}, x_{14}), представлена ниже (ур. 5). Пороговое значение классификации «cut-off» равно 0,465 для значения p при условии приблизительного равенства чувствительности и специфичности модели.

$$\log \frac{p}{1-p} = -1,478x_{13} + 1,883x_{14} - 0,387 \quad (5)$$

В результате ROC-анализа определены характеристики моделей и представлены в таблице 8.

ROC-кривые диагностических моделей ур. 4, ур. 5 и ур. 6 изображены на рис. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные подходы к лечению ДРЩЖ предполагают все более широкое внедрение персонализированных алгоритмов, ориентированных на прогностические факторы и индивидуальные характеристики течения заболевания. Настоящее исследование направлено на поиск предикторов неэффективности РИТ, что может существенно повлиять на выбор тактики лечения и последующего наблюдения пациентов.

Согласно данным ряда исследований Durante С. и соавт. [9], Wang R. и соавт. [10], эффективность РИТ

Таблица 7. Значения текстурных признаков метастазов ЩЖ

Краткое обозначение признака	Название признака	Значение и 95% ДИ для группы с положительным ответом на РИТ (нормированное)	Значение и 95% ДИ для группы с отрицательным ответом на РИТ (нормированное)	Максимальное и минимальное значение всех пациентов (не нормированное)
1	2	3	4	5
x_7	DiscretisedIntensitySkewness_11_128	0,52 [0,44; 0,62]	0,29 [0,25; 0,33]	[-1,00; 6,15]
x_8	NormalisedZoneSizeNon-Uniformity_9_128	0,41 [0,25; 0,56]	0,51 [0,42; 0,58]	[0,08; 0,68]
x_9	IntensityHistogramMean-AbsoluteDeviation_5_128	0,13 [9,3E-6; 0,33]	5,4 [3,9; 6,7] E-6	[0,09; 1375 E3]
x_{10}	DiscretisedIntensitySkewness_11_256	0,45 [0,36; 0,56]	0,22 [0,18; 0,26]	[-0,19; 6,36]
x_{11}	IntensityHistogramMean-AbsoluteDeviation_5_256	0,07 [0,13 E-6; 0,21]	0,21 [0,16; 0,27] E-6	[0,45; 685 E3]
x_{12}	Correlation_11_128	0,67 [0,57; 0,77]	0,34 [0,28; 0,40]	[0,09; 0,46]
x_{13}	AutoCorrelation_5_256	0,24 [0,16; 0,34]	0,38 [0,33; 0,44]	[0,34; 0,68]
x_{14}	Correlation_9_128	0,61 [0,45; 0,76]	0,32 [0,25; 0,38]	[0,06; 0,49]

Таблица 8. Характеристики моделей (уравнений)

№ ур.	Признаки	AUC	Чувствительность и 95% ДИ	Специфичность и 95% ДИ	PPV и 95% ДИ
3	$x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}$	0,88	0,86 [0,63; 0,99]	0,87 [0,77; 0,96]	0,67 [0,43; 0,88]
4	x_{12}, x_{13}	0,85	0,71 [0,44; 0,93]	0,75 [0,65; 0,87]	0,45 [0,25; 0,67]
5	x_{14}, x_{15}	0,81	0,72 [0,47; 0,93]	0,69 [0,55; 0,81]	0,40 [0,19; 0,60]

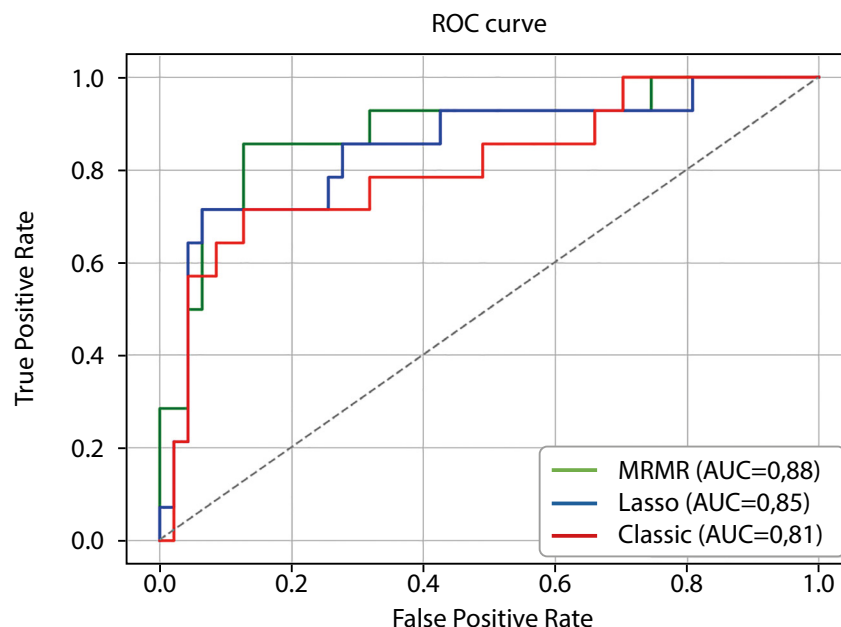


Рисунок 6. ROC-кривые диагностических моделей для метастатической ткани.

может зависеть от клиничко-патологических характеристик, таких как стадия по TNM, размер первичной опухоли и метастатических очагов, гистологический подтип, возраст и пол пациента. Однако, как отмечают Giovanella L. и соавт. [11] и Zhao H. и соавт. [12], в клинической практике возможны ситуации, не соответствующие этим прогностическим критериям: агрессивное течение классического варианта ДРЩЖ у пациентов с промежуточным или низким послеоперационным риском рецидива либо, напротив, достижение ремиссии у больных с отдаленными метастазами.

На сегодняшний день не существует радиометрических моделей, обладающих достаточной прогностической точностью в отношении исходов РИТ при ДРЩЖ. В этой связи использование методов радиомики — в частности, текстурных признаков, извлеченных из ОФЭКТ/КТ-изображений — представляется перспективным инструментом, дополняющим стандартные критерии оценки эффекта терапии. Валидация таких моделей за рубежом показала высокие показатели AUC, например, 0,81–0,88 в работах Rothenberg S.M. и соавт. [13], Weber M. и соавт. [14], что согласуется с полученными нами результатами.

Следует отметить, что используемая методика сегментации изображений была частичной, анализу подвергались кубические объемы фиксированного размера, центрированные на зонах максимального накопления радиофармацевтического препарата. Однако наше решение аналогично подходам, описанным в рамках инициативы Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI), что обеспечивает совместимость с международными стандартами [15]. Хотя это упрощает реализацию метода в практике, такая сегментация может ограничивать точность оценки морфологии очагов. Вместе с тем применение различных размеров сегментационных матриц позволяет расширить набор слабокоррелирующих признаков, пригодных для построения многопараметрических моделей.

Целью данного исследования не являлся поиск единственного оптимального набора признаков, а демонстрация возможности использования радиомических характеристик как альтернативы более трудоемким дозиметрическим методам, обладающим меньшей прогностической ценностью в данной клинической задаче.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход к проведению РИТ при ДРЩЖ остается актуальной задачей современной ядерной медицины. Проведенное исследование показало, что текстурные признаки, извлеченные из посттерапевтических изображений ОФЭКТ/КТ, обладают прогностической значимостью в оценке ответа на РИТ.

Разработанные диагностические модели, основанные на текстурных характеристиках накопления I-131 в метастатических очагах, продемонстрировали высокую прогностическую точность (AUC=0,88), в то время как аналогичные модели по остаточной ткани щитовидной железы показали умеренный уровень информативности (AUC=0,61). Эти результаты свидетельствуют о возможности интеграции радиомических подходов в клинический процесс стратификации риска рецидива и планирования последующего лечения.

Таким образом, использование текстурных признаков в комплексе с клиничко-лабораторными данными может повысить эффективность персонализированного подхода к терапии ДРЩЖ, особенно в случаях, когда традиционные методы оценки не позволяют достоверно предсказать исход лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в соответствии с планом государственного задания. Регистрационный номер 123021000041-6.

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. Трухин А.А. Методы и средства повышения эффективности лечебно-диагностических процессов в аппаратно-программном комплексе радиойодтерапии тиреотоксикоза человека: Дис. ... канд. тех. наук. — Москва, 2022. [Trukhin A.A. Metody i sredstva povysheniya effektivnosti lechebno-diagnosticheskikh processov v apparatno-programmnom komplekse radiojodterapii tireotoksikoza cheloveka: Dis. ... kand. tekhn. nauk. — Moskva, 2022.]
2. Vučenović VT, Rajkovača Z, Jelić D., Stanimirović D., Vuleta G., Miljković B., Vučićević K. Investigation of factors influencing radioiodine 131I biokinetics in patients with benign thyroid disease using nonlinear mixed effects approach 129 V. *European journal of clinical pharmacology*. 2018;74(8):1037–1045.
3. Pecora A. Texture analysis in metastases of patients affected by metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with 131I. 2019
4. Vallières M, Kay-Rivest E, Perrin LJ, et al. Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer. *Sci Rep*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10371-5>
5. Fornacon-Wood I, Mistry H, Ackermann CJ, Blackhall F, McPartlin A, et al. Reliability and prognostic value of radiomic features are highly dependent on choice of feature extraction platform. *Eur Radiol*. 2020;30(11):6241-6250. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06957-9>
6. Huang EP, O'Connor JPB, McShane LM, Giger ML, Lambin P, et al. Criteria for the translation of radiomics into clinically useful tests. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(2):69-82. doi: <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00707-0>
7. Zwanenburg A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*. 2020;295(2):328-338. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>
8. Dewaraja Y, Sjögren-gleisner K. Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy, Non-serial Publications, IAEA, Vienna 2024. doi: <https://doi.org/10.61092/iaea.xlzb-6h67>
9. Durante C. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy, 2006, doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838>
10. Wang R, et al. Analysis of radioiodine therapy and prognostic factors for pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma, 2017, doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6196>
11. Giovanella L, et al. Radioiodine therapy of advanced differentiated thyroid cancer: clinical considerations and multidisciplinary approach, 2020, doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02254-w>
12. Zhao H, et al. Prognostic Factors for Survival in Patients With Pulmonary Metastases From Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2020. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.990154>
13. Rothenberg SM, et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib, 2015, doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2915>
14. Weber M, et al. Enhancing radioiodine incorporation into radioiodine-refractory thyroid cancer with MAPK inhibition (ERRIT): A single-center prospective two-arm study, 2020. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0437>
15. Zwanenburg A. et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping, 2020. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0437>
16. Патент № 2743275 Российская Федерация, МПК А61В 5/00 (2006.01). Способ оценки риска рецидива дифференцированного рака щитовидной железы после проведения радиойодтерапии: №2020128431: опубликовано 16.02.2021 / Бубнов А.А., Трухин А.А., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Серженко С.С., Слащук К.Ю., Колпакова Е.А., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. [Patent № 2743275 Rossijskaya Federaciya, MPK A61V 5/00 (2006.01). Sposob ocenki riska recidiva differencirovannogo raka shchitovidnoj zhelezy posle provedeniya radiojodterapii: №2020128431: opublikovano 16.02.2021 / Bubnov A.A., Truhin A.A., Rumyanцев P.O., Degtyarev M.V., Serzhenko S.S., Slashchuk K.YU., Kolpakova E.A., Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A.]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Трухин Алексей Андреевич**, к.т.н. [Alexey A. Trukhin, PhD]; адрес: Россия, Москва, 117292, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: Russia, Moscow, 11, Dm. Ulyanov St., 11, Moscow, 117292]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>; eLibrary SPIN: 4398-9536; e-mail: Alexey.trukhin12@gmail.com

Мальцев Михаил Сергеевич [Mikhail S. Maltsev]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2420-4650>; e-mail: misha.malcev.01@bk.ru

Рейнберг Мария Валентиновна [Marie V. Reinberg, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1632-2197>; e-mail: mrezerford12@gmail.com

Алиева Сэма Ильгаровна, ординатор [Sema I. Alieva, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0327-4135>; e-mail: sema_alieva2902@mail.ru

Манаев Алмаз Вадимович [Almaz V. Manaev]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8035-676X>; e-mail: a.manaew2016@yandex.ru

Серженко Сергей Сергеевич [Sergey S. Serzhenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2326-1396>; eLibrary SPIN: 4713-8986; e-mail: vv1ld@yandex.ru

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

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 09.06.2025. Рукопись одобрена: 23.07.2025. Received: 09.06.2025. Accepted: 23.07.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мальцев М.С., Рейнберг М.В., Трухин А.А., Алиева С.И., Манаев А.В., Серженко С.С., Слащук К.Ю. Применимость текстурных признаков ОФЭКТ/КТ в оценке ответа дифференцированного рака щитовидной железы на радиойодтерапию // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2025. — Т. 21. — №1. — С. 4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12828>

TO CITE THIS ARTICLE:

Maltsev MS, Reinberg MV, Trukhin AA, Alieva SI, Manaev AV, Serzhenko SS, Slashchuk KYu. SPECT/CT textural features applicability in differentiated thyroid cancer response assessment after radioiodine therapy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(1):4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12828>

ОБЗОР РЕГУЛИРОВАНИЯ И ПРАКТИКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ДОБАВОК В СТРАНАХ ВОСТОЧНОЙ/ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЕВРОПЫ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ



© Л. Цуркан, Г.А. Герасимов*

Международная неправительственная организация «Глобальная сеть по йоду», Оттава, Канада

Настоящий обзор посвящен вопросам регулирования и практики использования йодных добавок (ЙД) в странах Восточной/Центральной Европы и Центральной Азии (ВЦЕ-ЦА) на основании новых сведений о преимуществах и недостатках использования ЙД в зависимости от ситуации с йодированием соли. Информация об использовании ЙД анализировалась для групп населения, особенно уязвимых к недостаточности йода: беременных и кормящих женщин, младенцев в возрасте от 6 до 36 месяцев, а также детей дошкольного и школьного возрастов. Процесс подготовки обзора включал несколько повторных циклов поиска информации с помощью базы данных PubMed и других источников. В анализ были включены статьи открытого доступа, опубликованные на английском, русском и румынском языках за последние 10–15 лет. Анализ доступных источников информации показал, что в девяти странах ВЦЕ-ЦА были приняты официальные рекомендации по использованию ЙД у разных групп населения, обычно — беременных и кормящих женщин. При этом в пяти из них медианная концентрация йода в моче (КЙМ) у беременных женщин была ниже оптимальной (150 мкг/л). Опыт стран региона ВЦЕ-ЦА показывает, что обязательное йодирование соли обеспечивает достаточное потребление йода для всех групп населения. Дальнейшие усилия следует направить на повышение использования йодированной соли с целью охватить более 90% домохозяйств и расширение использования йодированной соли в пищевой промышленности. Вместе с тем ЙД могут по-прежнему быть необходимы для лиц, подверженных риску дефицита йода, вызванного особенностями питания и образа жизни (веганство/вегетарианство и другие ограничительные диеты). Такое целевое назначение ЙД может потребовать разработки официальных руководств для оценки эффективности такого подхода и методов контроля за его внедрением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йод; йодированная соль; йодные добавки; нормативное регулирование; беременность; грудное вскармливание; дети; восточная и центральная Европа; центральная Азия.

REVIEW OF REGULATION AND PRACTICE OF USE OF IODINE SUPPLEMENTS IN COUNTRIES OF EASTERN/CENTRAL EUROPE AND CENTRAL ASIA

© Lilia Turcan, Gregory A. Gerasimov*

International NGO “Iodine Global Network” (IGN), Ottawa, Canada

This review focuses on the regulation and practice of iodine supplementation (IS) use with a focus on Eastern/Central European and Central Asian (ECE-CA) countries, based on new evidence on the benefits and harms of IS use depending on the salt iodization status. Information on IS use was analyzed for population groups particularly vulnerable to iodine deficiency: pregnant and lactating women, infants aged 6–36 months, and preschool and school-age children. The review preparation process included several repeated searches using PubMed and other sources. Open access articles published in English, Russian, and Romanian over the past 10–15 years were included in the analysis. Analysis of available sources showed that 9 ECE-CA countries had official recommendations on IS use in different population groups, usually pregnant and lactating women. However, in 5 of them, the median urinary iodine concentration in pregnant women was below the optimal level (150 µg/L). Experience in the ECE-CA region shows that mandatory salt iodization ensures adequate iodine intake for all population groups. Further efforts should be aimed at increasing the use of iodized salt to cover more than 90% of households and expanding the use of iodized salt in food production. However, IS may still be necessary for individuals at risk of iodine deficiency due to dietary and lifestyle factors (vegan/vegetarian and other restrictive diets). Such targeted use of IS requires the development of official guidelines to assess the effectiveness of this approach and methods for monitoring its implementation.

KEYWORDS: iodine; iodized salt; iodine supplements; regulation; pregnancy; breastfeeding; children; Eastern and Central Europe; Central Asia.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



1. ВВЕДЕНИЕ

Йод — это микроэлемент, критически важный для здоровья людей и развития детей раннего возраста [1]. В 1994 г. специальная сессия Объединенного комитета ВОЗ и ЮНИСЕФ по политике в области здравоохранения рекомендовала йодирование соли как безопасную, экономически эффективную и устойчивую стратегию для обеспечения достаточного потребления йода всеми людьми [2, 3]. К 2022 г. 124 страны мира ввели обязательное йодирование пищевой соли, а еще 21 стран определили добровольные требования к йодированию соли [4]. Увеличение охвата домохозяйств йодированной солью за последние 30 лет привело к улучшению йодного статуса населения во всем мире. Анализ новейших данных из стран Восточной/Центральной Европы и Центральной Азии (ВЦЕ-ЦА) [1] показал, что, хотя йодный статус детей школьного возраста является адекватным в большинстве стран с обязательным и добровольным йодированием соли, у взрослых лиц, беременных и кормящих женщин может сохраняться легкий или умеренный дефицит йода. Вместе с тем произошедшие за последние десятилетия изменения образа жизни и рациона питания населения европейских стран, включая тенденции к питанию вне дома, сокращению потребления углеводов и переходу от молочных и мясных к растительным продуктам, могут потенциально привести к росту риска дефицита йода из-за сокращения потребления хлеба и молока — основных источников йода в странах Европейского региона ВОЗ [1].

Массовое использование йодсодержащих добавок (ЙД)¹ для профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода, в группах высокого риска в странах ВЦЕ-ЦА проводилось в период с середины 1950-х до конца 1980-х годов. Во многих республиках бывшего СССР таблетки йодида калия (антиструмин), содержащие 1000 мкг йода, распространялись бесплатно в школах и детских садах, а также выдавались беременным и кормящим женщинам в женских консультациях. Использование ЙД было приостановлено в конце 1980-х гг., [5] в основном по экономическим причинам. Учитывая сохраняющуюся легкую или умеренную недостаточность йода у детей школьного возраста и беременных женщин, в большинстве стран ВЦЕ-ЦА, с конца 1990-х гг., было возобновлено использование ЙД. Настоящий обзор посвящен вопросам регулирования и практики использования ЙД в странах ВЦЕ-ЦА на основании новых сведений о преимуществах и недостатках использования ЙД, в зависимости от ситуации с йодированием соли.

2. МЕТОДОЛОГИЯ

Информация об использовании ЙД анализировалась для групп населения, особенно уязвимых к недостаточности йода: беременных и кормящих женщин, младенцев в возрасте от 6 до 36 месяцев, а также детей дошкольного и школьного возрастов.

1 Под йодсодержащими добавками (ЙД) понимаются либо монопрепараты йодида калия с содержанием йода от 100 до 200 мкг, либо витаминно-минеральные комплексы (ВМК), обычно содержащие 150 мкг йодида калия наряду с другими витаминами и микроэлементами.

Процесс подготовки обзора включал несколько повторных циклов поиска с помощью базы данных PubMed и других источников. В анализ были включены статьи открытого доступа, опубликованные на английском, русском и румынском языках за последние 10–15 лет. Мы также использовали информацию по странам ВЦЕ-ЦА из недавно опубликованных обзоров [1, 6], средств массовой информации и персональной переписки с коллегами из стран региона.

3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ДОБАВОК И ЙОДНЫЙ СТАТУС У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

В таблице 1 представлен краткий обзор существующих международных рекомендаций по использованию ЙД у отдельных групп населения.

Согласно рекомендациям ВОЗ, принятым в 2007 г. [7] и уточненным в 2019 г. [8], ЙД не рекомендуется назначать беременным и кормящим грудью женщинам в странах (и регионах внутри страны) с высоким (более 90%) охватом домохозяйств качественной йодированной солью и адекватным йодным статусом. В странах с недостаточным охватом йодированной солью (20–90% домохозяйств) и медианной КИМ менее 100 мкг/л беременным и кормящим женщинам рекомендуется ежедневный пероральный прием ЙД (йодид калия в дозе 100–200 мкг). Если йодированную соль потребляет менее 20% населения, то регулярный прием ЙД дополнительно показан небеременными женщинами репродуктивного возраста (15–49 лет) с тем, чтобы в случае наступления беременности их щитовидная железа имела достаточный запас йода, тогда как младенцы в возрасте от 6 до 23 месяцев должны получать обогащенный йодом прикорм.

Вместе с тем Европейская тиреологическая ассоциация (ETA) [9] и Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) [10] рекомендуют ЙД в дозе 150 мкг йода в день всем беременным и кормящим женщинам независимо от йодного статуса в странах (и регионах внутри страны), в которых они проживают.

Авторы недавнего консенсусного отчета относительно использования ЙД во время беременности отметили отсутствие ясности и последовательности в текущих рекомендациях, а также необходимость дальнейших исследований в этой области. Для населения с низким уровнем риска дефицита йода был достигнут консенсус относительно важности использования ЙД от зачатия до третьего триместра беременности. Также было достигнуто общее согласие в отношении того, что рекомендации по использованию добавок должны быть адаптированы для людей, придерживающихся веганской/вегетарианской и других ограниченных диет [11].

Разногласия в рекомендациях по использованию ЙД во время беременности связаны с нехваткой убедительных доказательств эффективности ЙД для профилактики заболеваний щитовидной железы и нарушений неврологического развития у плода во время беременности [12, 13]. Было установлено, что ЙД способствуют оптимальному потреблению йода у доношенных и недоношенных детей, но убедительных доказательств того, что ЙД снижают заболеваемость или смертность у младенцев, не существует [14]. Аналогично нет убедительных

Таблица 1. Международные рекомендации по использованию йода на протяжении жизненного цикла

Название руководства	Краткое изложение рекомендаций	Дополнительная информация; примечания
Беременные и кормящие грудью женщины		
ВОЗ/ЮНИСЕФ (2007) [7] ВОЗ (2019) [8]	Беременным и кормящим женщинам следует ежедневно принимать пероральные йоды, чтобы общее суточное потребление йода составляло 250 мкг	В странах с охватом от 20 до 90% домохозяйств йодированной солью и медианной КЙМ <100 мкг/л рекомендуется ежедневный пероральный прием йода; или однократный пероральный прием препарата йодированного масла каждые 6–12 месяцев
Европейская тиреоидологическая ассоциация (2014) [9]	Беременным, кормящим грудью или планирующим беременность женщинам следует ежедневно принимать йод, содержащие 150 мкг йода	-
Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) (2019) [10]	Рекомендован прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК), содержащих 150 мкг йода (в виде йодида калия)	Всех беременных женщин следует спрашивать об использовании йодированной соли и информировать о важности достаточного содержания йода в пище, а также рекомендовать употреблять йодированную соль, содержащую 95 мкг йода в одной чайной ложке (с учетом содержание 15 мкг йода в г соли)
Младенцы и маленькие дети		
ВОЗ (2007 и 2019) [7, 8]	Рекомендовано целевое использование йода или обогащенного йодом прикорма у детей в возрасте 6–23 месяцев; суточная доза йода — 90 мкг	Рекомендация распространяется на местности, где менее 20% домохозяйств имеют доступ к йодированной соли, а дополнительное питание, обогащенное йодом, отсутствует
Женщины репродуктивного возраста		
ВОЗ (2019) [8]	Рекомендован регулярный прием йода небеременными женщинами репродуктивного возраста (15–49 лет)	-
Взрослые лица		
ВОЗ (2019) [8]	Целевое использование йода	Рекомендовано в местностях, где менее 20% домохозяйств имеют доступ к йодированной соли
Подростки		
ВОЗ (2019) [8]	Прием добавок йода для небеременных девушек в возрасте 15–18 лет	Рекомендовано в местностях, где менее 20% домохозяйств имеют доступ к йодированной соли
Чрезвычайные ситуации среди перемещенных лиц и в географически отдаленных районах		
ВОЗ (2019) [8]	Если йодированная соль недоступна — использование йода у беременных и кормящих женщин, а также йод или прикорма, обогащенного йодом, для младенцев и детей в возрасте 6–23 месяца	

доказательств эффективности йода у подростков и детей старшего возраста [15]. Для ряда европейских стран отсутствие убедительных доказательств эффективности йода, полученных в результате рандомизированных, многоцентровых исследований, остается важным препятствием для принятия нормативных актов по йодированию соли и использованию йода [1].

Вместе с тем существует немало свидетельств того, что правильно спланированные и эффективно проводимые программы йодирования соли способны обеспечить адекватное потребление йода всем населением. В много-

центровом исследовании в 3 странах (Китай, Филиппины и Хорватия) с обязательным йодированием соли и высоким охватом домохозяйств качественной йодированной солью был исследован йодный статус (медианная КЙМ) у различных групп населения [17]. Участниками обследования были дети школьного возраста (6–12 лет), женщины репродуктивного возраста, беременные и кормящие женщины и младенцы в возрасте 6–23 месяцев. Было установлено, что расчетное среднесуточное потребление йода во всех исследованных группах населения было значительно выше нормы физиологической

потребности (НФП)², а риск избыточного потребления йода из соли — минимальным.

Помимо высокого охвата домохозяйств йодированной столовой солью, важным фактором достижения адекватного йодного статуса всего населения в целом и беременных и кормящих женщин в частности является использование йодированной соли для выпуска пищевых продуктов промышленного производства (ППП), в первую очередь хлебобулочных изделий. Это подтверждается опытом таких стран, как Армения и Грузия. Результаты исследования в Армении показали, что у беременных женщин, использовавших ЙД, медианная КИМ была лишь ненамного более высокой, чем у тех, кто их не принимал (237 мкг/л против 222 мкг/л; $P=0,007$) [18]. В Грузии медианная КИМ у беременных женщин, принимавших ЙД, составила 211 мкг/л по сравнению с 209 мкг/л у тех, кто их не использовал [19].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что дефицит йода у женщин репродуктивного возраста и/или во время беременности может быть признаком того, что йодирование соли в стране осуществляется ненадлежащим образом (низкое содержание йода в соли и/или недостаточный охват домохозяйств йодированной солью) либо использование йодированной соли для производства ППП не является обязательным или осуществляется ненадлежащим образом.

4. РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ДОБАВОК

Отчет технической консультации ВОЗ/ФАО (2007) указал, что ежедневное потребление йода у беременных и кормящих женщин свыше верхнего допустимого уровня (ВДУ)³ в 500 мкг/день не приносит дополнительной пользы для здоровья, но потенциально может привести к нарушениям функции щитовидной железы [20].

Вместе с тем избыточное потребление йода при приеме ЙД не является чем-то необычным. В Германии было показано, что пользователи таких добавок могут получать дополнительно 200 и более мкг йода, что, с учетом других пищевых источников йода, повышает риск превышения ВДУ для йода в 500 мкг/день [21]. В США содержание йода в некоторых пренатальных витаминно-минеральных комплексах (ВМК) может быть достаточно высоким — от 450 до 610 мкг [22]. Было также обнаружено, что ЙД на основе ламинарии и других морских водорослей, широко популяризируемые как «более натуральный» источник йода, содержат в среднем 8165 ± 373 мкг йода в 1 г добавки [23], а там, где они широко используются (например, в Швейцарии, 26% ЙД содержат ламинарию [24]), пользователи могут подвергаться риску избыточного потребления йода.

В Узбекистане в 2020 г. было принято правительственное постановление о бесплатном предоставлении

таблеток йодида калия (Антиструмин) всем беременным женщинам и кормящим матерям, а также детям в возрасте от 3 до 15 лет⁴. Поскольку доза йода в препарате (1000 мкг) была явно избыточной, особенно для дошкольников, каждую таблетку перед приемом предполагалось делить пополам, чтобы снизить фактическую разовую дозу йода до 500 мкг. Однако в самом начале кампании по распространению ЙД (в сентябре 2023 г.) у 2980 детей, получавших таблетки антиструмина, появились симптомы отравления (тошнота, рвота, боли в животе и т.д.), и сотни из них были госпитализированы. Впоследствии все дети выздоровели, но по факту отравления было возбуждено уголовное дело. Хотя результаты официального расследования до настоящего времени не опубликованы, этот случай может служить четким предупреждением о проблемах и опасностях массового приема ЙД, тем более в явно избыточной дозе [25].

5. НАЦИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ДОБАВОК

Обеспеченность йодом детей школьного возраста и взрослых лиц в странах ВЦЕ-ЦА в целом удовлетворительна: в 18 странах, по которым имеются данные за последние 15 лет, медианная КИМ была оптимальной (выше 100 мкг/л). Из 15 стран, по которым имеются данные о йодном статусе беременных женщин, только в пяти медианная КИМ была ниже оптимальной (150 мкг/л). К сожалению, в восьми странах за последние 15 лет не проводились национальные обследования йодного статуса. В Российской Федерации был проведен ряд региональных обследований, показавших в целом неадекватный йодный статус населения, в том числе у беременных женщин [26] (табл. 2).

Анализ доступных источников информации показал, что в девяти странах ВЦЕ-ЦА были приняты официальные рекомендации по использованию ЙД у разных групп населения, обычно — беременных и кормящих женщин. При этом в пяти из них медианная КИМ у беременных женщин была ниже оптимальной (150 мкг/л). Не исключено, что в других странах ВЦЕ-ЦА могут существовать рекомендации по использованию ЙД, опубликованные на национальных языках, которые не вошли в данный обзор, так как поиск сведений был ограничен только английским, русским и румынским языками.

Национальные рекомендации по использованию ЙД приняты в ряде других европейских стран, США, Канаде, Австралии и Новой Зеландии и сосредоточены на регулярном использовании ЙД в суточной дозе 100–150 мкг йода беременными женщинами. В Испании ЙД назначаются только женщинам с низким потреблением йода, т.е. тех, кто потребляет менее 2 г йодированной соли или 3 порций молока и молочных продуктов в день [27].

Само по себе наличие рекомендаций по назначению ЙД не гарантирует их применение: 60% акушеров и акушеров в США знают о наличии рекомендаций по назначению ЙД в детородном возрасте и во время беременности, но только 15% фактически назначают их, и еще меньше используют правильную дозу йода [28]. В Австралии менее 50% врачей назначают ЙД в период

2 Норма физиологической потребности (НФП) — усредненная величина необходимого поступления микронутриентов, достаточная для удовлетворения физиологических потребностей не менее чем 97,5% населения с учетом возраста, пола, физиологического состояния и физической активности.

3 Верхний допустимый уровень потребления (ВДУ) — максимальное потребляемое количество нутриента, не вызывающее побочного токсического действия не менее, чем у 97,5% здоровых членов референтной популяции.

4 <https://lex.uz/ru/docs/5090384>

Таблица 2. Медианная концентрация йода в моче (мкг/л) в странах ВЦЕ-ЦА в зависимости от требований к йодированию соли и наличия рекомендаций по использованию ЙД (по состоянию на конец 2023 г.)

Страны ВЦЕ-ЦА (Год принятия рекомендаций по использованию ЙД)	Группа населения Медианная концентрация йода в моче (мкг/л)		
	Дети школьного возраста (6–15 лет)	Взрослые (≥18 лет)	Беременные женщины
Обязательное йодирование всей соли, предназначенной для потребления человеком (n=19)			
Албания	136	–	–
Армения	242	311	226
Азербайджан	135	–	151
Босния и Герцеговина	–	–	–
Болгария	182	165	170
Хорватия	251	146	–
Грузия	298	–	211
Казахстан	–	204	170
Косово	149	–	183
Кыргызстан	175	167	180
Черногория	173	–	133,3
Северная Македония (2014)	236	–	168
Румыния (2006)	255	–	131
Сербия	–	–	–
Словакия	–	–	–
Словения	–	–	–
Таджикистан	–	122	–
Туркменистан	–	–	–
Узбекистан (2020)	–	141	117
Обязательное йодирование соли для определенных продуктов питания и/или каналов распределения (n=5)			
Беларусь (2018)	191	–	121
Венгрия (2001)	–	–	–
Польша (1997)	120	–	122
Молдова (2010)	204	136	173
Российская Федерация (2020)	–	–	–
Добровольное йодирование соли (n=2)			
Чехия	248	129	98
Украина (2017)	–	90	–

Источник: частично воспроизведено по [1].

до зачатия и в период лактации в соответствии с существующими рекомендациями [29]. Напротив, врачи в Турции [30] и Дании назначают ЙД, хотя национальные руководства не рекомендуют такую практику. Исследование, проведенное среди медицинских работников в Молдове, показало, что 26% семейных врачей и 9% врачей общественного здравоохранения принимали йодсодержащие добавки [31]. Такое частое использование ЙД медиками может быть показателем склонности рекомендовать их также своим пациентам. Сравнительно недавнее исследование беременных женщин из разных географических регионов Румынии выявило потенциально высокий уровень использования добавок: 48% женщин сооб-

щили о потреблении ЙД. Авторы сообщают о небольшом дефиците йода у женщин из исторически эндемичных по зобу регионов в горной местности и рекомендуют прием ЙД во время беременности [32]. Несмотря на отсутствие официальных рекомендаций, доля беременных женщин, использующих ЙД, значительна в Армении (15%), Казахстане (24%) и Сербии (34%) [1].

Несмотря на наличие официальных рекомендаций по использованию ЙД, контроль за их выполнением чаще всего недостаточен. Например, FIGO [16] рекомендует назначение ВМК, содержащих йод, беременным женщинам наряду с йодированной солью, но не предоставляет инструментов для контроля выполнения этой

рекомендации⁵. Аналогично ни одна из стран с официальными рекомендациями по ЙД, по-видимому, не имеет установленных инструментов оценки этой практики.

Информация о реальном использовании ЙД также довольно скудна. Национальные исследования питания редко включают сбор таких данных из-за методологических и технических сложностей. Оценки показывают, что от 15 до 50% женщин в Европе могут принимать ЙД. Данные обследований в Германии показывают, что 18% беременных и 26% кормящих женщин упоминают об использовании ЙД [33]. Даже там, где использование ЙД кажется высоким, дефицит йода сохраняется у беременных женщин. Недавнее исследование в Северной Ирландии показало, что 53% беременных женщин использовали ЙД, равно как и почти половина беременных женщин в Швейцарии [34]. Тем не менее йодный статус в этой группе остается неадекватным. В Российской Федерации по закону все беременные женщины могут бесплатно получать препараты йодида калия (а также железа и фолиевой кислоты) по «Родовому сертификату» — электронному документу, который позволяет беременным женщинам бесплатно проходить необходимые процедуры до и после родов. При этом 20–33% средств, предусмотренных «Родовым сертификатом», могут быть направлены на покрытие расходов на лекарственные препараты, включая препараты йодида калия и ВМК. Государственное субсидирование стоимости добавок и наличие официальных рекомендаций для эндокринологов и акушеров-гинекологов предполагают потенциально высокий уровень назначения и использования ЙД, однако данные о реальном использовании ЙД в открытом доступе отсутствуют [35, 36].

Хотя оптимизация потребления йода беременными женщинами должна начинаться задолго до беременности, чтобы увеличить запасы йода в щитовидной железе до зачатия [16], в действительности прием ЙД часто начинается в конце первого триместра; таким образом, упускается критический период быстрого развития щитовидной железы и мозга, который происходит на ранних сроках беременности.

В ряде стран рекомендации по использованию ЙД подвергаются сомнению [16, 37, 38]. Исследователи из Университета Орегона (США) утверждают, что американская диета, если она включает адекватно йодированную соль и разнообразные продукты, может обеспечить достаточное потребление йода для всех групп населения, что делает ЙД ненужными [39]. Аналогично Швейцарское общество гинекологии и акушерства рекомендует использовать только йодированную соль с момента зачатия, а также до и после родов, в качестве надежного источника йода [40]. Немецкий федеральный институт оценки рисков рассмотрел варианты решения проблемы сохраняющегося дефицита йода в стране и рекомендует расширить йодирование соли на более широкий спектр пищевых продуктов [41].

Высокая стоимость добавок и отсутствие назначений от врачей часто упоминаются как мотивы несоблюдения рекомендаций по приему ЙД [42]. В США также документируются значительные социально-экономические и этнические неравенства в использовании ЙД [43]. Вместо

того, чтобы рекомендовать дорогие ЙД, врачи могли бы просто посоветовать женщинам, планирующим беременность, а также беременным или кормящим грудью женщинам перейти с обычной соли на йодированную [44]. Такой переход также покрывает потребности в йоде других членов семьи. Важно, чтобы такая рекомендация стала частью национальных рекомендаций по здоровому питанию⁶ как механизма обеспечения устойчивости йодирования соли в странах, но в настоящее время такая ситуация не является типичной.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В странах ВЦЕ-ЦА практика назначения ЙД стала более распространенной на более поздних этапах реализации стратегии йодирования соли и исходит из предположения о том, что йодированная соль, сама по себе, не обеспечивает достаточного потребления йода беременными и кормящими женщинами. Поскольку йодный статус в этой группе может быть неадекватным, предполагается, что целевое использование ЙД может своевременно покрыть дефицит потребления йода. Однако, хотя ЙД применяются уже более трех десятилетий, доказательства их эффективности по-прежнему недостаточно.

Опыт использования ЙД в странах с официальными рекомендациями по их назначению выявил множество проблем, включая недостаточный охват целевых групп, значительные вариации содержания йода в химическом составе ЙД и ограниченный надзор за их использованием. Коррекция этих проблем может потребовать значительных усилий. Многочисленные призывы улучшить осведомленность практикующих врачей и беременных женщин о ЙД не нашли отклика со стороны национальных органов здравоохранения. К тому же, в отличие от стран западной Европы, органы здравоохранения многих стран ВЦЕ-ЦА не имеют достаточных средств для организации массового использования ЙД.

Проблема усугубляется тем, что ЙД в некоторых странах региона ВЦЕ-ЦА используются даже при отсутствии национальных рекомендаций. Агрессивный маркетинг и неоправданное назначение ЙД медиками могут хотя бы частично объяснить эту ситуацию.

Ряд сторонников использования ЙД утверждают, что после сокращения потребления соли в соответствии с глобальными рекомендациями потребление йода только из йодированной соли не будет достаточным для удовлетворения физиологических потребностей, что не соответствует действительности. Более того, на глобальном уровне существует полный консенсус в отношении того, что усилия по сокращению потребления соли и ее йодированию являются синергетическими и должны осуществляться совместно [45]. Методом моделирования исследователи в Нидерландах продемонстрировали, что, несмотря на сокращение использования соли в пищевой промышленности на 12–25%, потребление йода остается достаточным для значительной части населения страны [46]. Другое исследование в Северной Македонии показало, что при сокращении на 30% количества йода в соли она может по-прежнему обеспечивать 200%

5 На <https://www.figo.org/news/figo-nutrition-checklist>

6 На <https://www.fao.org/nutrition/education/food-based-dietary-guidelines>

НФП йода для взрослых и 140% НФП для беременных женщин [47]. В Республике Молдова 181% НФП для йода у женщин детородного возраста и 109% НФП для йода у беременных женщин может быть обеспечено за счет йодированной соли [48]. Вместе с тем в некоторых странах может потребоваться корректировка содержания йода в соли в сторону повышения.

Опыт стран региона ВЦЕ-ЦА показывает, что обязательное йодирование соли обеспечивает достаточное потребление йода для всех групп населения. Дальнейшие усилия следует направить на повышение использования йодированной соли с целью охватить более 90% домохозяйств и расширение использования йодированной соли для производства основных ППП, а также в общественном питании, включая школы, детские сады, больницы и социальные учреждения. Эта мера увеличит номенклатуру пищевых продуктов, обеспечивающих адекватное потребление йода, особенно у беременных и кормящих женщин.

Вместе с тем ЙД могут по-прежнему быть необходимы для лиц, подверженных риску дефицита йода, вызванным особенностями питания и образа жизни (веганизм

и вегетарианство, диеты для похудения, сокращение потребления хлеба и соли из-за заболеваний сердца или почек, а также при беременности при вышеупомянутых состояниях). Такое целевое назначение ЙД может потребовать разработки официальных руководств для оценки эффективности такого подхода и методов контроля за его внедрением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Глобальной сети по йоду.

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

Участие авторов. Оба автора участвовали в написании статьи или внесли в рукопись существенные правки с целью повышения научной ценности статьи. 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

- World Health Organization. Regional Office for Europe. (2024). Prevention and control of iodine deficiency in the WHO European Region: adapting to changes in diet and lifestyle. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/377746>
- UNICEF/WHO. World Summit for Children - Mid-decade goal: Iodine Deficiency Disorders. UNICEF/WHO Joint Committee on Health Policy. Geneva, 1994
- WHO Statement: Eliminating iodine deficiency disorders safely through iodized salt. 1994. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NUT-94.4>
- Zimmermann MB, Andersson M. Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;185(1):13–21
- Gerasimov G. Iodine Deficiency Disorders (IDD) in the Russian Federation: A Review of Policies towards IDD Prevention and Control and Trends in IDD Epidemiology (1950–2002) Moscow, 2002
- Turcan L, Gerasimov GA, Parvanta I, Timmer A. Progress in Iodine Deficiency Disorders (IDD) Control and Elimination in Europe and Central Asia Region (ECAR) in 2010–2020. *Clin Exp Thyroidol.* 2021. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12713>
- WHO/UNICEF. Reaching Optimal Iodine Nutrition in Pregnant and Lactating Women and Young Children. 2007. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-statement-IDD-pregnantwomen-children>
- WHO. Essential nutrition actions: mainstreaming nutrition through the life-course. 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515856>
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76–94. doi: <https://doi.org/10.1159/000362597>
- FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Micronutrients in the periconceptional period and pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;144(3):317–321. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12739>
- International expert consensus on micronutrient supplement use during the early life course. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2025;25:44 doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-024-07123-5>
- Croce L, Chiovato L, Tonacchera M, Petrosino E, Tanda ML, et al. Iodine status and supplementation in pregnancy: an overview of the evidence provided by meta-analyses. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023, 24(2):241–250. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09760-7>
- Dineva M, Fishpool H, Rayman MP, Mendis J, Bath SC. Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(2):389–412. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa071>
- Ibrahim M, Sinn J, McGuire W. Iodine supplementation for the prevention of mortality and adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005253. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005253.pub2>
- Velasco I, Rueda-Etxebarria M, Trak-Fellermeier MA, Taylor P, Rabassa Bonet M, et al. Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023(4):CD014475. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014475>
- Dold S, Zimmermann MB, Jukic T, Kusic Z, Jia Q, et al. Universal Salt Iodization Provides Sufficient Dietary Iodine to Achieve Adequate Iodine Nutrition during the First 1000 Days: A Cross-Sectional Multicenter Study. *J Nutr.* 2018;148(4):587–598. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy015>
- Marinović Glavić M, Bilajac L, Bolješić M, Bubaš M, Capak K, et al. Assessment of Salt, Potassium, and Iodine Intake in the Croatian Adult Population Using 24 h Urinary Collection: The EH-UH 2 Study. *Nutrients.* 2024; 16(16):2599. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16162599>
- Hutchings N, Aghajanova E, Baghdasaryan S, et al. A stratified cross-sectional cluster model survey of iodine nutrition in armenia after a decade of universal salt iodization. *Endocr Pract.* 2019;25(10):987–993. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0634>
- Gerasimov G, Sturua L, Ugulava T, van der Haar F. Georgia celebrates sustained optimal iodine nutrition. *IDD Newsletter;* 2018;46(2): 2–10
- Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition.* 2007;10(12A):1606–1611. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980007361004>
- BfR. Declining iodine intake in the population: model scenarios to improve iodine intake BfR Opinion no. 005/2021 issued 9 February 2021. DOI doi.org/10.17590/20230113-115339
- Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine content of prenatal multivitamins in the United States. *N Engl J Med.* 2009;360(9):939–940. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc0807851>
- Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(7):979–984. doi: <https://doi.org/10.1038/sjeicn.1601933>
- Gfeller M, Colque G, Kopp PA. Iodine content of frequently used prenatal and adult multivitamins in Switzerland. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 3(13):104–123. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1041232>

25. Antistruminal iodine poisoning: Health minister admits to children being given iodine overdose. Tashkent Times, 2023. https://tashkenttimes.uz/national/12044-antistruminal-iodine-poisoning-health-minister-admits-to-children-being-given-iodine-overdose#google_vignette
26. Korobitsyna R, Aksenov A, Sorokina T, Trofimova A, Gribovski AM. Iodine Status of 6-12-Year-Old Children in Russia over the Past 10 Years: A Scoping Review. *Nutrients*. 2022; 21;14(4):897. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14040897>
27. Working group on clinical practice. Clinical Practice Guideline for Care in Pregnancy and puerperum. Ministry of health, social services and equity of Spain. 2014. At https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_533_Embarazo_AETSA_compl_en.pdf
28. De Leo S, Pearce EN, Braverman LE. Iodine Supplementation in Women During Preconception, Pregnancy, and Lactation: Current Clinical Practice by U.S. *Obstetricians and Midwives*. *Thyroid*. 2017;27(3):434-439. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0227>
29. Bouga M, Lean MEJ, Combet E. Contemporary challenges to iodine status and nutrition: the role of foods, dietary recommendations, fortification and supplementation. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018;77(3):302-313. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665118000137>
30. Güler B, Bilgiç D, Hülya Y, Hande M. An investigation of vitamin and mineral supplement recommendation among first-trimester pregnancies. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019;47 (9):958-962. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0178>
31. Obreja G, Lozan O. Evaluarea cunoștințelor, atitudinilor și practicilor medicilor privind eliminarea tulburărilor prin deficit de iod (Evaluation of knowledges, attitudes and practices about iodine deficiency disorders elimination among medical doctors). *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2014;1(52):26-31
32. Gheorghiu M. Iodine deficiency is still prevalent in pregnant women from Romania after universal salt iodization. *Endocrine Abstracts*. 2017doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.49.EP1364>
33. Bundesinstitut für Risikobewertung. Declining iodine intake in the population: model scenarios to improve iodine intake in children and adolescents: BfR Opinion no. 026/2022 issued 17 October 2022, BfR-Stellungnahmen. Bundesinst. für Risikobewertung. doi: <https://doi.org/10.17590/20230116-122505>
34. McMullan P, Hamill L, Doolan K, et al. Iodine deficiency among pregnant women living in Northern Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(5):639-645
35. Clinical recommendations «Iodine deficiency disorders», 2020. (In Russian). At https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/zabolevaniya_i_sostoyaniya_svyazannye_s_deficitom_yoda.pdf
36. The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations «Normal pregnancy», 2020. (In Russian). At <https://congress-med.ru/assets/files/2024/2024-normalnaya-beremennost.pdf>
37. Brough L. Improving Iodine Status in Lactating Women: What Works? *Curr Nutr Rep*. 2022;11(4):592-599. doi: <https://doi.org/10.1007/s13668-022-00427-y>
38. Barretto JR, Gouveia MAD, Alves C. Use of dietary supplements by children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2024;100, (Suppl 1):S31-S39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2023.09.008>
39. Linus Paulling Institute. An Evidence-based Approach to Vitamins and Minerals: Health Benefits and Intake Recommendations: Iodine. 2001, updated in 2015. At <https://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/iodine>
40. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition*. 2007;10(12A):1606-1611. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980007361004>
41. BfR. Declining iodine intake in the population: model scenarios to improve iodine intake BfR Opinion no. 005/2021 issued 9 February 2021. doi: <https://doi.org/10.17590/20230113-115339>
42. Buhling KJ, Scheuer M, Laakmann E. Recommendation and intake of dietary supplements periconceptional and during pregnancy: results of a nationwide survey of gynaecologists. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(6):1863-1869. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07167-6>
43. Gupta PM, Gahche JJ, Herrick KA, Ershow AG, Potischman N, Perrine CG. Use of Iodine-Containing Dietary Supplements Remains Low among Women of Reproductive Age in the United States: NHANES 2011-2014. *Nutrients*. 2018;10(4):422.
44. Blumberg JB, Frei B, Fulgoni VL, Weaver CM, Zeisel SH. Contribution of dietary supplements to nutritional adequacy by socioeconomic subgroups in adults of the United States. *Nutrients*. 2017;10:4. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10010004>
45. Verkaik-Kloosterman J, van 't Veer P, Ocké MC. Reduction of salt: will iodine intake remain adequate in The Netherlands?. *Br J Nutr*. 2010;104(11):1712-1718. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114510002722>
46. Milevska-Kostova N, Karanfilski B, Knowles J, Codling K, Lazarus JH. Modelling the contribution of iodised salt in industrially processed foods to iodine intake in Macedonia. *PLoS ONE*. 2022;17(1):e0263225. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263225>
47. Salaru I, Demiscan D, Turcan L. Strengthening the strategy to sustain optimal iodine status in the Republic of Moldova: Assessing the use of iodized salt in industrially processed foods. *PLOS ONE*. 2023;18(12):e0296373. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296373>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Герасимов Григорий Анатольевич, д.м.н., профессор [Gregory A. Gerasimov, MD, PhD, professor]; адрес: 4392 Иннес Роул, Оттава, Онтарио, К4А 3W3, Канада [address: 4392 Innes Road, Ottawa, Ontario, K4A 3W3, Canada]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-7319>; e-mail: gerasimovg@inbox.ru

Цуркан Лилия [Lilia Turcan, MD, MPH]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-1007>; e-mail: lturcan@gwmail.gwu.edu

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 07.05.2025. Рукопись одобрена: 12.05.2025. Received: 07.05.2025. Accepted: 12.05.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Цуркан Л., Герасимов Г.А. Обзор регулирования и практики использования йодсодержащих добавок в странах Восточной/Центральной Европы и Центральной Азии // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2025. — Т. 21. — №1. — С. 15-22. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12823>

TO CITE THIS ARTICLE:

Turcan L, Gerasimov GA. Review of regulation and practice of use of iodine supplements in countries of Eastern/Central Europe and Central Asia. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(1):15-22. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12823>

ТИРЕОГАСТРАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ



© Е.А. Трошина, М.Х. Боташева*, Н.В. Мазурина, Ю.Г. Лейтес, А.С. Галеев

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова, Москва, Россия

Термин «тиреогастральный синдром» впервые был предложен в начале 1960-х гг. для отражения патогенетической взаимосвязи аутоиммунного тиреоидита и хронического аутоиммунного гастрита. Позднее данная ассоциация рассматривалась в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома 3В типа, где аутоиммунный тиреоидит является обязательным компонентом. Согласно накопленным данным, среди пациентов с верифицированным аутоиммунным тиреоидитом распространенность аутоиммунного гастрита составляет около 13%. Патогенез обоих этих заболеваний определяется взаимодействием генетических, эмбриологических, иммунологических и экологических факторов. Важно отметить, что подобные параллели позволяют лучше понять механизмы аутоиммунных заболеваний и их взаимосвязь. Хронический аутоиммунный гастрит характеризуется частичным или полным исчезновением париетальных клеток желудка, что приводит к нарушению выработки соляной кислоты и внутреннего фактора Кастла. Следствиями этого повреждения могут быть железодефицитная анемия, пернициозная анемия, прогрессирование поражения слизистой оболочки до тяжелой атрофии желудка. Данный обзор посвящен ассоциации двух вышеупомянутых аутоиммунных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный атрофический гастрит; аутоиммунный тиреоидит; аутоиммунный полигланулярный синдром; анемия; мальабсорбция тироксина.

THYROGASTRIC SYNDROME: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM

© Ekaterina A. Troshina, Medina H. Botasheva*, Natalia V. Mazurina, Yuriy G. Leites, Azat S. Galeev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The term thyrogastric syndrome was first proposed in the early 1960s to reflect the pathogenetic relationship between autoimmune thyroiditis and chronic autoimmune gastritis. Later, this association was considered in the framework of autoimmune polyglandular syndrome type 3B, where autoimmune thyroiditis is a mandatory component. According to accumulated data, the prevalence of autoimmune gastritis among patients with verified autoimmune thyroiditis is about 13%. The pathogenesis of both of these diseases is determined by the interaction of genetic, embryological, immunological, and environmental factors. It is important to note that such parallels allow for a better understanding of the mechanisms of autoimmune diseases and their relationship. Chronic autoimmune gastritis is characterized by the partial or complete disappearance of the parietal cells of the stomach, which leads to impaired production of hydrochloric acid and internal factor Castl. The consequences of this damage can be iron deficiency anemia, pernicious anemia, and the progression of mucosal damage to severe gastric atrophy. This review focuses on the association of the two aforementioned autoimmune diseases.

KEYWORDS: autoimmune atrophic gastritis; autoimmune thyroiditis; autoimmune polyendocrinopathies; anemia; thyroxine malabsorption.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из первых, кто обратил внимание на взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и аутоиммунным атрофическим гастритом (АИГ) был британский ученый W.J. Irvine [1, 2]. В 1960–70-е гг., когда в клинической практике еще не использовалась гастроскопия и не была разработана гистологическая классификация гастрита, термином «тиреогастральный синдром» обозначали наличие аутоантител к щитовидной железе или аутоиммунное заболевание щитовидной железы (АЗЩЖ) у пациентов с пернициозной анемией (ПА), возникавшей на поздней клинической стадии АИГ. В рамках первых исследований связь между АЗЩЖ и желудка оценивалась серологически. Более поздние

исследования с использованием современных методов диагностики (УЗИ, эндоскопия, определение антител к определенным антигенам) подтвердили, что аутоиммунные тиреопатии, в частности аутоиммунный тиреоидит, нередко сочетаются с неэндокринными органоспецифическими иммуопосредованными нарушениями, такими как аутоиммунный атрофический гастрит (АИГ) или целиакия [3–8].

Аутоиммунный атрофический гастрит — это органоспецифическое иммуопосредованное заболевание, которое характеризуется атрофией тела и дна желудка, что приводит к гипо- или ахлоргидрии, гипергастринемии и дефициту внутреннего фактора Кастла. Прогрессирующее разрушение клеток слизистой оболочки желудка происходит вследствие постоянной воспалительной

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



инфильтрации, вызванной сенсibilизированными Т-клетками и специфическими аутоантителами против париетальных клеток (РКА) и/или внутреннего фактора [5, 6]. Поскольку хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием, это делает частоту тиреогастрального синдрома в популяции довольно высокой. Сочетание аутоиммунного тиреоидита и аутоиммунного гастрита в настоящее время выделяют как особую форму аутоиммунного полигландулярного синдрома — аутоиммунный полигландулярный синдром 3В типа (АПС 3В). Аутоиммунный тиреоидит, являющийся обязательным компонентом АПС 3В, при этом может сочетаться как с эндокринными, так и с неэндокринными аутоиммунными расстройствами в результате потери иммунной толерантности [9].

С клинической точки зрения следствиями функциональных и морфологических изменений, возникающих при тиреогастральном синдроме, могут быть анемия [10, 11], дефицит витамина В₁₂ [5], нарушение всасывания лекарственных препаратов, повышенный риск развития злокачественных опухолей желудка [6]. Часто эти заболевания и состояния протекают скрыто, что приводит к задержке диагностики и лечения.

Взаимосвязь АЗЩЖ и желудка все еще требует дальнейшего изучения. Настоящий обзор посвящен современным представлениям об эмбриологических, генетических и патогенетических аспектах тиреогастрального синдрома. Также анализируется целесообразность рутинного скрининга с целью диагностики аутоиммунного гастрита у лиц с АЗЩЖ.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И ЖЕЛУДОК: ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ И РОЛЬ Na^+/I^-

Тиреоциты и эпителиальные клетки желудка, несмотря на принадлежность к разным физиологическим системам, имеют некоторые сходные морфологические и функциональные характеристики, вероятно, определяемые их эмбриональным происхождением. Фактически, щитовидная железа развивается из эпителия глоточного отдела кишки, поэтому фолликулярные клетки щитовидной железы имеют общее с париетальными клетками энтодермальное происхождение. Кроме того, эти клетки поляризованы и характеризуются наличием апикальных микроворсинок, обеспечивающих ферментативную активность. Клетки слизистой оболочки желудка и фолликулярные клетки щитовидной железы обладают способностью концентрировать и транспортировать йод через клеточную мембрану. Этот процесс опосредован через Na^+/I^- симпортер [12] и включает аналогичные ферменты, обладающие пероксидазной активностью. Кроме того, йод, помимо своей важной роли в синтезе гормонов щитовидной железы, регулирует пролиферацию клеток слизистой оболочки желудка. В присутствии пероксидазы желудка йод выступает в качестве донора электронов и участвует в удалении свободных кислородных радикалов, оказывая, таким образом, антиоксидантное действие. Такие эффекты позволяют предположить протективную роль йода в отношении клеток слизистой оболочки желудка. Эта гипотеза подтверждается сообщениями о связи между дефицитом йода, зобом и повышенным риском развития рака желудка [13].

ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ И АУТОИММУННЫЙ АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием и представляет собой пример органоспецифической аутоиммунной реакции [4]. Его распространенность, несмотря на некоторые различия в поле, возрасте, расе и потреблении йода, достигает примерно 5% среди населения в целом [3].

Поскольку ХАИТ является основной причиной первичного гипотиреоза, о его распространенности можно косвенно судить на основании данных о частоте первичного гипотиреоза в популяции, которая составляет от 4,6 до 9,5%. Частота гипотиреоза увеличивается с возрастом. По данным Колорадского исследования, доля лиц, имеющих повышенный уровень ТТГ, увеличивается последовательно с каждой декадой жизни и варьирует от 4 до 21% среди женщин и от 3 до 16% среди мужчин. Максимальная частота гипотиреоза выявляется у лиц старше 70 лет. По данным популяционного исследования, проведенного в Австралии, среди лиц старше 49 лет уровень ТТГ был повышен у 7,1 % женщин и 3,7% мужчин. Причем среди лиц, у которых было диагностировано нарушение функции щитовидной железы 65% не имели тиреоидной патологии в анамнезе.

Хронический аутоиммунный атрофический гастрит (гастрит типа А или гастрит тела/дна желудка) встречается гораздо реже, он составляет лишь около 5% от всего спектра хронических гастритов и должен быть дифференцирован от хронического гастрита, связанного с инфекцией *Helicobacter pylori* (*Hp*) (гастрит типа В или антральный гастрит) [5].

Распространенность аутоиммунного гастрита (АИГ) во взрослой популяции варьирует от 1 до 8%, заболевание чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин составляет 3:1) и в возрастной группе от 35 до 45 лет [14, 15]. Характерной особенностью пациентов с АИГ является его частое сочетание с другими аутоиммунными патологиями, что значительно снижает качество жизни пациентов. Согласно эпидемиологическим данным, частота сопутствующих аутоиммунных заболеваний при АИГ достигает 40%. Прежде всего для данной когорты пациентов характерно наличие таких сопутствующих аутоиммунных заболеваний, как аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, гемолитическая анемия, витилиго, алопеция, ревматоидный артрит, псориаз, аутоиммунный гепатит, миастения и болезнь Шегрена [16].

По данным Щелоченкова С.В. и соавт. [17], в когорте пациентов с АИГ среди сопутствующих заболеваний аутоиммунный тиреоидит встречался в 45,05% случаев, сахарный диабет 1 типа — у 7,69% пациентов. Уровень гемоглобина соответствовал нормальным значениям и в группе мужчин, и в группе женщин. Вместе с тем у подавляющего большинства женщин было отмечено снижение уровня ферритина, отражающее латентный дефицит железа, тогда как среди мужчин выявлена тенденция к снижению содержания витамина В₁₂.

Более раннее исследование (Lahner E. и соавт.), в рамках которого 319 пациентов с атрофическим гастритом прошли обследование с целью выявления тиреоидной

патологии, показало, что в 40% случаев АИГ сочетался с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Факторами риска АЗЩЖ, по данным мультифакторного анализа, оказались женский пол, носительство антител к ТПО и антител к париетальным клеткам, а также метаплазия эпителия.

Исследования с определением частоты АИГ при АЗЩЖ с морфологической верификацией поражения слизистой желудка весьма немногочисленны. Результаты исследования Centanni M. и соавт. показали, что АИГ был диагностирован у 22 (35,5%) из 62 пациентов с АЗЩЖ, причем наличие АИГ было подтверждено как биохимическими исследованиями (гипергастринемия), так и гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка.

АТ к париетальным клеткам желудка, взаимодействующие с H+/K+-АТФ-азой, являются основным иммунологическим маркером АИГ. У детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом в 14–30% случаев определяется носительство антител к париетальным клеткам желудка. Так, по данным Segni M. и соавт., при обследовании 129 детей с АЗЩЖ носительство АТ к париетальным клеткам выявлено в 30% случаев. Среди носителей антител к париетальным клеткам гипергастринемия, являющаяся маркером снижения продукции соляной кислоты и атрофии слизистой желудка, была обнаружена в 45% случаев.

Tozzoli R. и соавт. провели наблюдательное исследование: в течение 5 лет у 208 пациентов с АЗЩЖ (166 — с ХАИТ, 42 — с болезнью Грейвса) отслеживался уровень антител к париетальным клеткам, антител к внутреннему фактору Кастла и уровень гастринина. На момент включения в исследование 24,5% пациентов были носителями антител к париетальным клеткам и 4,8% — антител к внутреннему фактору Кастла. Спустя 5 лет среди пациентов с повышенным уровнем антител при гастроскопии с биопсией слизистой желудка в 24% случаев был верифицирован АИГ. Анализ динамики уровня антител к париетальным клеткам показал, что со временем концентрация их возрастает, достигает пикового значения, а затем, по мере атрофии слизистой желудка, постепенно снижается вплоть до полного исчезновения.

Как уже упоминалось выше, сочетание АЗЩЖ с неэндокринными аутоиммунными заболеваниями является наиболее распространенной формой АПС — АПС3 [9]. Согласно метаанализу, проведенному Pham-Dobor G. и соавт., в рамках АПС3 существенно чаще, чем при АПС2, встречается комбинация только двух заболеваний, причем среди неэндокринных заболеваний пернициозная анемия находится на втором месте по частоте, уступая лишь витилиго [18].

Таким образом, если суммировать результаты проведенных ранее исследований, можно заключить, что аутоиммунный тиреоидит встречается у 40–50% пациентов с гистологически верифицированным атрофическим гастритом. При обследовании пациентов с АЗЩЖ биохимические маркеры АИГ определяются в 20–30% случаев.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Для патогенеза аутоиммунного тиреоидита и аутоиммунного гастрита характерно сложное взаимодействие между генетической предрасположенностью и факто-

рами окружающей среды, что приводит к потере иммунной толерантности к собственным антигенам и развитию аутоиммунных заболеваний. Подтверждена генетическая предрасположенность к обоим заболеваниям, поскольку их частота выше среди однояйцевых близнецов и родственников первой степени родства, также оба заболевания могут сочетаться с другими аутоиммунными нарушениями [3, 8].

Патогенез аутоиммунного гастрита до конца не изучен [6]. Есть данные, что хроническое воспаление слизистой оболочки желудка связано с наличием антител к париетальным клеткам, в частности к их H+/K+-АТФазе, и/или антител к внутреннему фактору, которые присутствуют в сыворотке крови у 60–90% и 50–70% пациентов соответственно [5, 19]. Ряд исследований показывают, что антитела к париетальным клеткам желудка не принимают непосредственного участия в патогенезе аутоиммунного гастрита. Аутоантитела к париетальным клеткам желудка могут быть следствием повреждения H+/K+-АТФазы, вызванного аутореактивными Т-клетками, что приводит к выявлению молекулярных структур, приводящих к образованию антител к париетальным клеткам [20, 21]. Недавние исследования показали, что дефицит витамина D может быть вовлечен в патогенез аутоиммунных заболеваний, включая аутоиммунный гастрит. Рецептор витамина D участвует в активации и дифференцировке Т-клеток, что необходимо для поддержания защитного иммунитета и толерантности к аутоантигенам. Дефицит витамина D может влиять на созревание и функцию Т-клеток и, следовательно, на риск развития и прогрессирования аутоиммунных заболеваний, в том числе аутоиммунного гастрита [22].

Взаимосвязь между инфекцией *H.pylori* и аутоиммунным гастритом, по-прежнему, изучается. *H.pylori* может играть роль в развитии и/или обострении аутоиммунного гастрита. *H.pylori*-положительные пациенты с атрофическим гастритом, по-видимому, имеют высокий уровень антител к париетальным клеткам, который значительно снижается после эрадикации *H.pylori*. Разрушение париетальных клеток в результате воспаления, вызванного *H.pylori*, может привести к появлению молекулярных структур АТФазной помпы H+/K+ и, как следствие, к выработке антител против париетальных клеток в результате перекрестной реакции между молекулярными антигенами бактерии и молекулярными структурами АТФазной помпы H+/K+. Это с большей вероятностью произойдет у генетически предрасположенных людей со специфическими гаплотипами МНС класса II [23].

Исследование на мышинной модели подтвердило гипотезу о том, что инфекция *H.pylori* может подавлять развитие аутоиммунного гастрита. Было продемонстрировано, что аутоиммунный гастрит стимулируется CD4+ Th1-реакцией, которая, по-видимому, подавляется у мышей, инфицированных *H.pylori*, из-за иммунных реакций Th2-типа и трансформирующего фактора роста β. Это согласуется с недавним клиническим случаем, в котором у 73-летней женщины, страдающей гастритом, вызванным *H.pylori*, после эрадикационной терапии развился атрофический гастрит с быстрым прогрессированием атрофии в теле желудка в течение трех лет. Авторы пришли к выводу, что гастрит, вызванный *H.pylori*, мог подавлять активность

атрофического гастрита до тех пор, пока не произошла эрадикация [24]. Распространенность атрофического гастрита очень низка в азиатских странах, где высока распространенность инфекции *H.pylori*.

В исследовании Винтер и соавт. показано, что у мышей с дефицитом хемокинового рецептора 7-го типа (CCR7) развился аутоиммунный гастрит. Рецептор CCR7 — это белок из семейства G-белков-рецепторов, способный активировать В- и Т-лимфоциты и стимулировать созревание дендритных клеток, которые необходимы для поддержания защитного иммунитета и толерантности к собственным антигенам [25]. Патогенетическую связь между аутоиммунным тиреоидитом и аутоиммунным гастритом еще предстоит выяснить. Наиболее обоснованная гипотеза предполагает наличие иммунологической перекрестной реакции. Действительно, была описана общая молекулярная структура тиреоидной пероксидазы и H⁺/K⁺-АТФазы в париетальных клетках желудка.

В настоящее время известно, что регуляторные Т-клетки (Treg) играют важнейшую роль в предотвращении аутоиммунных заболеваний [26]. Было выявлено несколько типов Treg, которые в целом можно разделить на естественные или тимические Treg (CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺), которые являются аномальными при аутоиммунном тиреоидите, и индуцированные подтипы Treg, которые дифференцируются на периферии в ответ на специфический антиген. При аутоиммунном тиреоидите было обнаружено увеличение количества CD4⁺CD69⁺Foxp3⁺ T-регуляторных клеток, но с ослабленной функцией [27], а также снижение количества и функции CD4⁺CD49⁺LAG-3⁺IL-10⁺ T-регуляторных клеток 1-го типа [28]. Эти изменения были выявлены при анализе образцов периферической крови и также наблюдаются при болезни Грейвса. К моменту полного развития заболевания взаимосвязь между Treg и аутоиммунным тиреоидитом является сложной, но будущие детальные исследования, особенно с использованием лимфоцитов, полученных из щитовидной железы, могут выявить последовательность нарушений иммунорегуляции, которые приводят к АЗЩЖ.

В повреждении клеток щитовидной железы ключевую роль играют цитокины, вырабатываемые лимфоцитарным инфильтратом. Цитокины способны стимулировать клетки щитовидной железы к высвобождению провоспалительных медиаторов, тем самым усиливая и поддерживая аутоиммунный ответ [29]. Исследования показали, что при аутоиммунном тиреоидите, как и при многих других аутоиммунных заболеваниях, в крови и щитовидной железе увеличивается количество Th17-клеток, которые секретируют цитокин IL-17. Недавние исследования выявили дополнительный источник IL-17 в самих фолликулярных клетках щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите [30]. Экспрессия коррелировала с появлением CD68⁺ макрофагов внутри фолликула, хотя не было доказательств, подтверждающих прямую роль IL-17 в нарушении плотных контактов. Помимо IL-17, клетки Th17 выделяют IL-22 — цитокин, который воздействует на эпителиальные клетки и который также выделяют клетки Th22. В настоящее время сообщается о высоком уровне клеток Th22 в крови и щитовидной железе пациентов с аутоиммунным тиреоидитом [31], и определение влияния IL-22 на клетки щитовидной железы будет изучаться. IL-21 — это плейотропный цитокин, который играет

ключевую роль в развитии клеток Th17. Повышенные уровни этого цитокина были обнаружены в щитовидной железе и крови пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, а фолликулярные клетки щитовидной железы также демонстрируют большую экспрессию рецептора IL-21 при аутоиммунном тиреоидите, чем при болезни Грейвса или контроле [32]. При аутоиммунном тиреоидите был выявлен дополнительный провоспалительный каскад, связанный с повышенной экспрессией нескольких компонентов инфламмы (NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, ASC и каспазы-1) и связанных с ними цитокинов (IL-18 и IL-1 β) в щитовидной железе пациентов, а также с высвобождением компонентов инфламмы клетками щитовидной железы, стимулированными *in vitro* интерфероном- γ и фактором некроза опухоли- α , что в свою очередь может способствовать дальнейшему высвобождению цитокинов и гибели клеток посредством пироптоза [33].

Также была изучена ось PD-1/лиганд PD-1. Этот путь играет важную роль в подавлении адаптивного иммунитета в различных условиях, в том числе иммунного ответа опухолевых клеток, блокада может привести к аутоиммунным заболеваниям. Лиганд PD-1 экспрессируется фолликулярными клетками щитовидной железы как при аутоиммунном тиреоидите, так и при болезни Грейвса в областях железы, связанных с присутствием PD-1⁺ Т-клетки, а IFN- γ способен индуцировать экспрессию PD-лиганда-1 в первичных культурах и линиях клеток щитовидной железы [34]. Это повышает вероятность того, что такая экспрессия может способствовать поддержанию периферической толерантности при продолжающемся воспалении, подобно тому, как экспрессия HLA класса II клетками щитовидной железы работает в отсутствие подходящего ко-стимулирующего сигнала, а также может объяснить появление деструктивного тиреоидита после лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТИРЕОГАСТРАЛЬНОГО СИНДРОМА

В клинической практике ассоциация между аутоиммунным тиреоидитом и аутоиммунным гастритом должна учитываться при долгосрочном наблюдении пациентов. При мониторинге следует помнить о риске развития анемии, обусловленной нарушением всасывания железа и дефиците витамина B₁₂, а также о возможном нарушении всасывания левотироксина натрия.

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И ПЕРНИЦИОЗНАЯ АНЕМИЯ

В большинстве случаев АИГ протекает бессимптомно или может характеризоваться наличием неспецифических желудочно-кишечных симптомов. По мере прогрессирования заболевания и развития атрофии слизистой оболочки желудка могут возникать гематологические и неврологические нарушения. Сообщается, что на момент постановки диагноза АИГ гематологические нарушения встречаются у 37% пациентов, а неврологические — менее чем в 10% случаев [35]. В рамках одномоментного исследования было показано, что более 60% пациентов с АИГ имеют проявления функциональной диспепсии в виде постпрандиального дистресс-синдрома [16]. Изжога и регургитация присутствуют у 24 и 12% пациентов

с аутоиммунным гастритом. В то же время, согласно данным 24-часовой рН-импедансометрии, среди лиц с АИГ чаще встречаются некислотные рефлюксы, поэтому использование антисекреторных препаратов не оправдано и клинически неэффективно [36].

Наличие дефицита железа и/или пернициозной анемии является характерной клинической особенностью тиреогастрального синдрома. Железодефицитная анемия у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, резистентная к пероральной терапии железом, может быть связана с наличием хронического атрофического гастрита. Клинические признаки этого заболевания проявляются через несколько лет после его начала, когда прогрессирующее уменьшение или исчезновение париетальных клеток приводит к атрофии слизистой оболочки желудка, нарушая всасывание железа, витамина B_{12} (кобаламина), фолиевой кислоты и других питательных веществ [5, 6]. При физиологическом значении рН желудка (1,5–2) аскорбиновая кислота способствует образованию двухвалентного железа (Fe^{++}) из пищевого трехвалентного (Fe^{+++}), образуя комплекс, который способствует всасыванию железа в верхней части тонкого кишечника. На начальной стадии атрофического гастрита единственным клиническим признаком повреждения париетальных клеток может быть наличие железодефицитной микроцитарной анемии. Помимо соляной кислоты, которая способствует высвобождению витамина B_{12} из пищи, париетальные клетки также вырабатывают внутренний фактор Кастла, который связывает кобаламин и доставляет его в дистальный отдел подвздошной кишки, где он всасывается после взаимодействия со специфическими рецепторами. По мере прогрессирования атрофии слизистой оболочки желудка снижается выработка внутреннего фактора Кастла и нарушается всасывание кобаламина. Дефицит витамина B_{12} клинически проявляется гематологическими изменениями (макроцитарной анемией) и специфическими неврологическими расстройствами (парестезии и невриты), характерными для пернициозной анемии [5, 6].

НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕВОТИРОКСИНА ПРИ АУТОИММУННОМ ГАСТРИТЕ

Левотироксин натрия является препаратом выбора для заместительной терапии гипотиреоза в силу его эффективности, длительного опыта применения, высокой биодоступности, благоприятного профиля нежелательных явлений и простоты приема. К факторам, которые препятствуют достижению целевых показателей (прежде всего нормализации уровня ТТГ) на фоне заместительной терапии левотироксином натрия, относятся прием неадекватной дозы препарата, прием лекарственных средств или биологически активных добавок, влияющих на всасывание или фармакокинетику левотироксина, нарушения режима приема препарата. Заболеваниями желудочно-кишечного тракта, снижающими всасывание левотироксина натрия в таблетированной форме, являются гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, целиакия и АИГ [37].

В желудке происходят ключевые процессы, приводящие к высвобождению левотироксина натрия из твердой формы, в результате чего активный ингредиент лекарственного препарата переходит в водный раствор. Форма

тироксина, используемая при производстве таблетированных препаратов, — левотироксин натрия, образуется из нативного гормона путем его растворения гидроксидом натрия. Попадая в желудок, препарат под влиянием желудочного сока подвергается растворению. На этот процесс могут влиять физико-химические характеристики препарата (например, площадь поверхности таблетированной формы и скорость растворения оболочки), а также физико-химические условия, среди которых выделяются рН и вязкость желудочного сока. Продолжительность этого этапа во многом зависит от типа лекарственной формы и используемых вспомогательных веществ (таблетки, капсулы, препараты с замедленным или быстрым высвобождением), от того, голоден человек или нет, от времени пребывания в желудке и от моторной функции желудка [38, 39]. Всасывание левотироксина происходит во всех отделах тонкого кишечника и составляет от 62 до 82% от принятой дозы. В последние годы появляется все больше данных о роли нормальной секреции кислоты в желудке на последующее всасывание левотироксина натрия в кишечнике. Механизмы, влияющие на всасывание перорального тироксина во время прохождения через желудок, в основном связаны с изменением рН желудочного сока и связыванием тироксина в кислой среде.

Лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) можно рассматривать как модель снижения желудочного рН, поэтому при применении этой группы препаратов оценивалась биодоступность левотироксина [40]. Эффект ингибиторов протонной помпы (ИПП), по-видимому, связан с их способностью повышать рН желудочного сока, что может влиять на растворение таблетированных форм тироксина. Некоторые исследователи отрицают их влияние на кинетику всасывания тироксина. Влияние ИПП на фармакокинетику левотироксина более комплексное, и лишь частично обусловлено изменением рН желудочного сока. Длительное применение ИПП сопряжено со сложными изменениями в физиологии желудочно-кишечного тракта, например, изменением вязкости желудочной слизи, избыточным ростом бактерий в желудке и тонком кишечнике.

Накопление данных о факторах, влияющих на всасывание левотироксина из таблетированных форм, легло в основу создания новых лекарственных форм — жидкой и в виде мягких гелевых капсул. В мягких гелевых капсулах левотироксин растворен в глицероле и окружен желатиновой оболочкой, в жидкой форме основным вспомогательным веществом также является глицерол. Время растворения препарата в форме мягких желатиновых капсул было определено у здоровых добровольцев в ходе эндоскопического исследования, продемонстрировавшего, что капсула полностью растворяется через 21 минуту после приема [41]. При анализе у пациентов с заболеваниями желудка или принимающих препараты, повышающие рН желудочного сока, препарат в форме мягких желатиновых капсул показал лучшие результаты, чем традиционная таблетированная форма [42]. Более высокую эффективность препарат продемонстрировал в форме геля, несмотря на более низкую дозировку по сравнению с таблетками у пациентов с поверхностным гастритом, атрофией слизистой оболочки желудка и резистентной к лечению инфекцией *Helicobacter pylori* [43]. Описаны случаи, когда у пациентов с гастропарезом переход на тироксин в форме геля

помог преодолеть рефрактерный гипотиреоз, вызванный нарушением моторики желудка [44, 45]. Исследование, в котором участвовали пациенты с заболеваниями желудка, показало, что переход с таблеток на тироксин в форме мягких желатиновых капсул приводит к скорейшему достижению компенсации гипотиреоза, что позволяет сократить затраты на лечение [46, 47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ассоциация аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и желудка представляет собой довольно частое сочетание, являющееся одним из вариантов аутоиммунного полиэндокринного синдрома. Сходный патогенез этих аутоиммунных заболеваний дает основание для использования термина «тиреогастральный синдром». В клинической практике наличие железодефицитной анемии и нарушение всасывания левотироксина натрия у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовид-

ной железы должны расцениваться как признаки поражения желудка и являться основанием для проведения специального диагностического обследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного задания «Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики» (НИР № 123021300097-0).

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

- Irvine WJ, Davies SH Hashimoto's disease. *Lancet*. 1965;1(7379):275-6. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(65\)91567-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(65)91567-9)
- Irvine WJ Immunological aspects of pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1965;273:432-8. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM196508192730807>
- Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):174-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>
- Caturegli P, et al. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria *Autoimmun Rev* (2014)
- Toh B.H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):459-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.048>
- Castellana C, Eusebi LH, Dajti E, Iacone V, Vestito A, et al. Autoimmune Atrophic Gastritis: A Clinical Review. *Cancers (Basel)*. 2024;16(7):1310. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers16071310>
- Dielis-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun*. 2015;64:26-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.003>
- Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1169-1175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.013>
- Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, Scaroni C, Presotto F. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(4):643-665. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01994-1>
- Zhang L, Li Y, Yang L, Luo Z, Wu Z, Wang J, Qin S, Ren F, Hu T. Inverse association between serum iron levels and Hashimoto's thyroiditis in United States females of reproductive age: analysis of the NHANES 2007-2012. *Front Nutr*. 2024;11:1410538. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1410538>
- Lahner E, Virili C, Santaguida MG, Annibale B, Centanni M. Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10331-7. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10331>
- Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev*. 2014;35:106-49. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1036>
- Sularz O, Koronowicz A, Boycott C, Smoleń S, Stefanska B. Molecular Effects of Iodine-Biofortified Lettuce in Human Gastrointestinal Cancer Cells. *Nutrients*. 2022;14(20):4287. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14204287>
- Song H, Held M, Sandin S, et al. Increase in the Prevalence of Atrophic Gastritis Among Adults Age 35 to 44 Years Old in Northern Sweden Between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1592-600.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.04.001>
- Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoi SI, Bordin DS. Chronic Autoimmune Gastritis: Modern Diagnostic Principles. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):2113. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112113>
- Carabotti M, Lahner E, Esposito G, et al. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5784. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005784>
- Щелоченков С.В., Бордин Д.С., Чеботарева М.В., Лисовский М.А., Губанова А.В., Гуськова О.Н. Аутоиммунный гастрит: от диагностики к эффективной терапии. // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2024. — Т.8. — №5. — С. 299-306. [Shchelochkov SV, Bordin DS, Chebotareva MV, Lisovsky MA, Gubanova AV, Guskova ON Autoimmune gastritis: from diagnosis to effective therapy. // *RMJ. Medical review*. — 2024. — Т.8. — №5. — pp. 299-306]. doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-5-9>
- Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(9):1-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01229-1>
- Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies—Diagnostic significance. *Adv. Med. Sci*. 2016;61:175–179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.12.004>
- Kamada T, Maruyama Y, Monobe Y, Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Dig. Endosc*. 2022;34:700–713. doi: <https://doi.org/10.1111/den.14175>
- Hall SN, Appelman HD. Autoimmune Gastritis. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2019;143:1327–1331. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0345-RA>
- 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;14:363–369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.008>
- Iwamuro M, Tanaka T, Otsuka M. Update in Molecular Aspects and Diagnosis of Autoimmune Gastritis. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2023;45:5263–5275. doi: <https://doi.org/10.3390/cimb45070334>
- Ihara T, Ihara N, Kushima R, Haruma K. Rapid Progression of Autoimmune Gastritis after Helicobacter pylori Eradication Therapy. *Intern. Med*. 2023;62:1603–1609. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0533-22>
- Zhang L, Xiao X, An H, Wang J, Ma Y, Qian YH. Inhibition of CCR7 promotes NF-κB-dependent apoptosis and suppresses epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer. *Oncol. Rep*. 2017;37:2913–2919. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2017.5524>
- Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):883-890. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1>
- 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;51:478–489. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0662-2>

28. Vitales-Noyola M, Serrano-Somavilla A, Martínez-Hernández R, Sampedro-Núñez M, Ramos-Levi AM, et al. Patients with autoimmune thyroiditis show diminished levels and defective suppressive function of Tr1 regulatory lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3359–3367. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00498>
29. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res*. 2015;47(10):702–10. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548832>
30. Zake T, Skuja S, Kalere I, Konrade I, Groma V. Heterogeneity of tissue IL-17 and tight junction proteins expression demonstrated in patients with autoimmune thyroid diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11211. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011211>
31. Vitales-Noyola M, Ramos-Levi AM, Martínez-Hernández R, Serrano-Somavilla A, Sampedro-Núñez M, et al. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine*. 2017;7:409–417. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1361-y>
32. Guan LJ, Wang X, Meng S, Shi LF, Jiang WJ, Xiao L, Shi XH, Xu J, Zhang JA. Increased IL-21/IL-21R expression and its proinflammatory effects in autoimmune thyroid disease. *Cytokine*. 2015;72:160–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2014.11.005>
33. Guo Q, Wu Y, Hou Y, Liu Y, Liu T, Zhang H, Fan C, et al. Cytokine secretion and pyroptosis of thyroid follicular cells mediated by enhanced NLRP3, NLRP1, NLR4, and AIM2 inflammasomes are associated with autoimmune thyroiditis. *Front Immunol*. 2018;9:1197. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01197>
34. Álvarez-Sierra D, Marín-Sánchez A, Ruiz-Blázquez P, de Jesús GC, Iglesias-Felip C, González Ó, et al. Analysis of the PD-1/PD-L1 axis in human autoimmune thyroid disease: Insights into pathogenesis and clues to immunotherapy associated thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*. 2019;103:102285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.05.013>
35. Kalkan C, Soykan I. Differences between older and young patients with autoimmune gastritis. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(7):1090–1095. doi: <https://doi.org/10.1111/ggi.12832>
36. Tenca A, Massironi S, Pugliese D, Consonni D, Mauro A, et al. Gastroesophageal reflux and antisecretory drugs use among patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a study with pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(2):274–80. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.12723>
37. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550–1562. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
38. Van Den Abeele J, Rubbens J, Brouwers J, Augustijns P. The dynamic gastric environment and its impact on drug and formulation behaviour. *Eur J Pharm Sci*. 2017;96:207–231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.060>
39. Desai PM, Liew CV, Heng PWS. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *J Pharm Sci*. 2016;105(9):2545–2555. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.019>
40. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenaga S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev*. 2019;40(1):118–136. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00168>
41. Fiorini G, Ribichini D, Pasquali R, Vaira D. In vivo dissolution of levothyroxine soft gel capsules. *Intern Emerg Med*. 2016;11(8):1151–1152. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1526-3>
42. Seng Yue C, Benvenaga S, Scarsi C, Loprete L, Ducharme MP. When Bioequivalence in Healthy Volunteers May not Translate to Bioequivalence in Patients: Differential Effects of Increased Gastric pH on the Pharmacokinetics of Levothyroxine Capsules and Tablets. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18(5):844–55. doi: <https://doi.org/10.18433/j36p5m>
43. Santaguida MG, Virili C, Del Duca SC, Cellini M, Gatto I, et al. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. *Endocrine*. 2015;49(1):51–7. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0476-7>
44. Kim PJ, Sachmechi I. Levothyroxine malabsorption induced by diabetic gastroparesis exacerbated during pregnancies: effect of intramuscular levothyroxine injections and levothyroxine softgel capsules. *AACE Clin Case Rep*. 2015;1:e73–8. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14051>
45. Reardon DP, Yoo PS. Levothyroxine Tablet Malabsorption Associated with Gastroparesis Corrected with Gelatin Capsule Formulation. *Case Rep Endocrinol*. 2016;2016:1316724. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/1316724>
46. Ernst FR, Sandulli W, Elmor R, Welstead J, Sterman AB, Lavan M. Retrospective Study of Patients Switched from Tablet Formulations to a Gel Cap Formulation of Levothyroxine: Results of the CONTROL Switch Study. *Drugs R D*. 2017;17(1):103–115. doi: <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0150-z>
47. Virili C, Brusca N, Capriello S, Centanni M. Levothyroxine Therapy in Gastric Malabsorptive Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:621616. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.621616>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Боташева Медина Харуновна [Medina H. Botasheva, MD];** адрес: 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0651-3615>; e-mail: botasheva.medina@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

Мазурина Наталия Валентиновна, д.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

Лейтес Юрий Германович [Yury G. Leites, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4456-7745>; e-mail: jleytes@mail.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 19.05.2025. Рукопись одобрена: 09.06.2025. Received: 19.05.2025. Accepted: 09.06.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Боташева М.Х., Мазурина Н.В., Лейтес Ю.Г., Галеев А.С. Тиреогастральный синдром: современный взгляд на проблему // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2025. — Т. 21. — №1. — С. 23–29. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12827>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Botasheva MH, Mazurina NV, Leites YG, Galeev AS. Thyrogastric syndrome: a modern view of the problem. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(1):23–29. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12827>

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ И СПОРАДИЧЕСКИХ ФОРМ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ



© А. Шевз*, К.Ш. Гаджиева, К.Ю. Слащук, Е.В. Бондаренко, А.К. Эбзеева, Д.Г. Бельцевич

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) представляет собой редкую нейроэндокринную опухоль, происходящую из парафолликулярных С-клеток. Заболевание может иметь как спорадическое, так и наследственное происхождение, входя в состав синдромов множественной эндокринной неоплазии типов 2А и 2В. Генетический анализ спорадического МРЩЖ показывает значительную вариативность по сравнению с наследственными формами этого заболевания. В настоящей обзорной работе обобщены современные данные о частоте и прогностическом значении мутаций *RET* и *RAS*, представлена информация о молекулярно-генетической характеристике МРЩЖ и возможностях персонализированной терапии тирозинкиназными ингибиторами. Рассматриваются подходы к молекулярной диагностике с акцентом на их клиническую значимость при верификации диагноза, оценке риска рецидива и выборе терапии. Детально проанализированы последние данные о частоте соматических мутаций в спорадических формах МРЩЖ, их взаимной исключительности и связи с биологическим поведением опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллярный рак щитовидной железы; генетический профиль; мутации; тирозинкиназные ингибиторы; секвенирование нового поколения.

GENETIC DIAGNOSIS OF HEREDITARY AND SPORADIC FORMS OF MEDULLARY THYROID CANCER: CLINICAL IMPORTANCE AND PERSPECTIVES

© Anastassia Chevais*, Kamila Sh. Gadzhieva, Konstantin Yu. Slashchuk, Ekaterina V. Bondarenko, Aminat K. Ebzееva, Dmitry G. Beltsevich

I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Medullary thyroid cancer is a rare neuroendocrine tumor that originates from parafollicular C-cells. The etiology of the disease can be either sporadic or hereditary, and it is associated with multiple endocrine neoplasia syndromes types 2A and 2B. Genetic analysis of sporadic MTC reveals significant variation when compared to hereditary forms of the disease. This review paper summarizes current data on the frequency and prognostic significance of *RET* and *RAS* mutations, providing information on the molecular genetic characterization of MTC and the possibilities of personalized therapy with tyrosine kinase inhibitors. An examination of the approaches to molecular diagnostics is undertaken, with particular emphasis on their clinical significance in verifying diagnoses, assessing the risk of relapse, and selecting therapy. A thorough analysis of recent data on the frequency of somatic mutations in sporadic forms of breast cancer, their mutual exclusivity, and their relationship to the biological behavior of the tumor is presented herein.

KEYWORDS: medullary thyroid cancer; genetic profile; mutations; tyrosine-kinase inhibitors; next-generation sequencing.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) является нейроэндокринной опухолью, образующейся из парафолликулярных или С-клеток щитовидной железы (ЩЖ), основной функцией которых является выработка пептидного гормона кальцитонина. В человеческом организме кальцитонин (КТ) участвует в обмене кальция, однако в клинической практике сывороточный КТ используется в качестве высокочувствительного биомаркера для первичной диагностики и послеоперационного наблюдения пациентов с МРЩЖ [1, 2].

МРЩЖ составляет 1–2% всех злокачественных опухолей ЩЖ в США [2]. В США ежегодно выявляется около 1200 новых случаев [4]. Во французском ретроспективном исследовании Caille и соавт. выявлен рост заболеваемости МРЩЖ за последние десяти-

летия с 0,41/100 000 населения в год в период с 1986 по 1996 гг. до 0,57/100 000 населения в год в период с 2008 по 2018 гг. [5]. Этот феномен объясняется совершенствованием ультразвуковых методик и применением тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с ультразвуковым наведением. Несмотря на «формальный» рост заболеваемости МРЩЖ, с 70-х годов доля МРЩЖ в структуре злокачественных опухолей ЩЖ упала с 9 до 2%, что связано с упомянутым ранее широким применением различных методов диагностики, «старением» популяции и, как следствие, с ростом диагностики папиллярных микрокарцином [6]. Улучшение методов предоперационной диагностики, в том числе скрининговое определение КТ у пациентов с узловым зобом, привели к более ранней диагностике и лечению

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



МРЩЖ. Вопреки этому более чем в 50% случаев МРЩЖ диагностируется на поздних стадиях (III–IV) [7]. Это обуславливает достаточно высокий показатель смертности, который, по данным различных работ, варьирует от 8 до 15%, в то время как для папиллярного рака ЩЖ этот показатель не превышает 0,3% [8]. Показатель 10-летней выживаемости при ранних стадиях (T1-2N0M0) достигает 95% и падает до 75% при наличии метастатического поражения лимфоколлектора (TxN1a-1bM0) и 40% — при отдаленном метастазировании (TxNxM1) (табл. 1) [9].

Большинство случаев (до 75%) МРЩЖ возникают спорадически, остальные 25% обусловлены наличием герминальной мутации. В рамках наследственных синдромов, в которые входит МРЩЖ, абсолютное большинство случаев приходится на синдром множественных эндокринных неоплазий второго типа (МЭН-2) (табл. 2). Наиболее распространенный его вариант — МЭН-2А (синдром Сиппла), составляет до 90% случаев МЭН-2. Более агрессивно текущий вариант МЭН-2Б

(синдром Горлинга) встречается значительно реже (табл. 1) [11–13]. Распространенность МЭН-2Б колеблется от 1 на 600 000 до 1 на 4 000 000, но точных данных не существует [11].

Семейные формы МРЩЖ как правило манифестируют в более молодом возрасте — в среднем около 34 лет [4; 74], в то время как спорадический МРЩЖ чаще выявляется у пациентов среднего и пожилого возраста — около 53 лет [16; 81]. Более высокие показатели 5- и 10-летней выживаемости при семейных формах МРЩЖ обусловлены прежде всего активным скринингом членов семей, что привело к выявлению опухолей на ранних стадиях, увеличению числа профилактических операций, более высоким показателям безрецидивной выживаемости [14]. Отмечается, что женщины более подвержены возникновению спорадического варианта, соотношение мужчин и женщин составляет 1 к 1,3 (табл. 1), в то время как семейные случаи не имеют половой предрасположенности из-за аутосомно-доминантного типа наследования [15].

Таблица 1. Эпидемиологические показатели при различных формах МРЩЖ

Показатель	Семейный МРЩЖ	Спорадический МРЩЖ
Частота	25%	75%
Средний возраст манифестации	около 34 лет [4; 74]	около 53 лет [16; 81]
Пол	Нет половой предрасположенности	Чаще женщины (соотношение муж/жен 1:1,3)
Диагностика по стадиям	чаще I–II стадия	чаще III–IV стадия
5-летняя выживаемость	до 95%	I стадия — 100% II стадия — 95–98% III стадия — 81–86% IV стадия — 28–58%
10-летняя выживаемость	до 94%	I стадия — 95–100% II стадия — 90–93% III стадия — 70–80% IV стадия — 20–49%
Биохимическое излечение после операции	чаще достигается	реже достигается
Основные факторы прогноза	RET-мутация, стадия, уровень кальцитонина в крови, метастазы	

Таблица 2. Компоненты синдромов МЭН-2А и МЭН-2Б

Признак / Орган	МЭН-2А	МЭН-2Б
Медулярный рак щитовидной железы	При мутации 634 — 90–100%; 609, 768, 790, 791, 804, 891 — 30–80%; 620, 630 — 80–100%	При мутации 918, 883 — 100%
Феохромоцитома (ФХЦ)	До 50%, особенно при мутации С634	До 50%, может быть первым проявлением
Гиперпаратиреоз	До 20–30%, при мутациях в экзоне 11 (С634)	Не характерен
Кожный амилоидоз	Редко	Не характерен
Болезнь Гиршпрунга	При мутациях экзона 10	До 5%
Фенотип Марфана	Не характерен	Характерен
Нейромы, ганглионевроматоз	Не характерны	Часто, особенно в ЖКТ, на губах, языке

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МРЩЖ

Ген, ассоциированный с наследственным МРЩЖ, был впервые идентифицирован Takahashi и коллегами в 1985 г., а его локализация установлена с помощью анализа генетического сцепления Mathew и соавт. в 1987 г. [16, 17]. В 1993 г. Donis-Keller и др. выявили зародышевые активационные мутации протоонкогена *RET* у пациентов с наследственными синдромами МЭН-2А, 2В и спорадическим МРЩЖ (сМРЩЖ) [18]. В отличие от большинства опухолевых синдромов, связанных с инактивацией супрессорных генов, при МЭН-2 наблюдаются активирующие мутации *RET*, приводящие к усилению его функции и опухолевому росту. При спорадических вариантах МРЩЖ также выявляется мутация гена *RET*.

Ген *RET*, расположенный на 10 хромосоме (q11.21), состоит из 21 экзона и кодирует трансмембранный тирозинкиназный рецептор, участвующий в основном в сигнальных каскадах RAS-МАРК, PI3K-AKT, JAK-STAT (рис. 1), которые регулируют рост, пролиферацию, миграцию и выживание клеток [19]. *RET* является трансмембранной рецепторной тирозинкиназой с уникальным внеклеточным доменом, содержащим четыре кадгериноподобных домена и 16 цистеиновых остатков в пределах 120 аминокислотной последовательности (цистеин-содержащий домен). Физиологическая передача сигнала через *RET*-рецептор происходит путем присоединения ионов кальция (Ca^{2+}) с кадгерин-подобным доменом и его последующей модификацией. Вместе с тем происходит связывание одного из лигандов (GRL) — представителя семейства нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (GDNF) с гликозилфосфатидилинозитол-связанным корецептором альфа (GFR α 1–4), который относится к семейству *RET*/GDNF-рецепторов. К GDNF относятся, соответственно, глиальный нейротрофический фактор, артемин, нейротурин и персефин. Это взаимодействие приводит к образованию димерного комплекса GDNF-GFR α -*RET* и активации внутриклеточных тирозинкиназных доменов обоих компонентов *RET*-димера. После чего происходит аутофосфорилирование внутриклеточных остатков тирозина на белке *RET*, которые в свою очередь опосредуют активацию множества внутриклеточных сигнальных путей, включая PI3K-AKT, MAPK, JAK и др. [20].

Активирующие *RET*-изменения, такие как генетическая амплификация и хромосомные перестройки, приводят к активации вышеуказанных сигнальных путей. Например, мутации в остатках цистеина (C609, C611, C618, C620, C630, C634) во внеклеточном домене *RET* способствуют образованию межмолекулярных дисульфидных мостиков, что приводит к димеризации и активации *RET*, которая не зависит от GRL [21]. В свою очередь мутации в тирозинкиназном домене *RET* (E768X, V804X) вызывают его стерические конформации, которые регулируют доступ к АТФ-связывающему сайту, мутации L790X, Y791X изменяют подвижность домена или боковых цепей, изменения в S891X, M918T способствуют активации мономеров *RET*, в то время как мутация A883X дестабилизирует его неактивную форму [20]. В совокупности все вышеперечисленные онкогенные изменения гена *RET* приводят к активации *RET*-сигнали-

зации. Однако необходимо отметить, что в зависимости от конфигурационных изменений *RET*, происходит разная степень активации сигнальных путей (слабая/умеренная/выраженная), что отражается в генотип-фенотипических проявлениях. Это, соответственно, и обуславливает агрессивность течения МРЩЖ, степень поражения других органов и систем в рамках синдрома МЭН-2.

Герминальные мутации

Ключевую роль в онкогенезе семейного МРЩЖ играет протоонкоген *RET*. В более чем 98% семейных случаев выявляются мутации зародышевой линии этого гена [10]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. У носителей мутаций *RET* сначала развивается первичная С-клеточная гиперплазия, затем медуллярная микрокарцинома, которая со временем переходит в макроскопический МРЩЖ [18, 22, 23]. У носителей *RET*-мутаций при МЭН-2 пенетрантность С-клеточной гиперплазии и последующего МРЩЖ приближается к 100% [15].

На данный момент выявлено более 123 активирующих мутаций гена *RET*. Около 98% пациентов с МЭН-2 и сМРЩЖ имеют зародышевые мутации *RET* в экзонах 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 или 16, приводящие к постоянной активации сигнальных путей клеточного роста [24]. Для МЭН-2А характерны мутации во внеклеточном домене *RET*, чаще всего в кодонах 609, 611, 618, 620 (экзон 10) и 634 (экзон 11), причем наиболее распространена замена цистеина на аргинин (TGC → CGC) в кодоне 634 [24, 26]. Реже встречаются мутации в экзонах 5, 8, 13, 14 и 15 [18, 26].

У 95% пациентов с МЭН-2В выявляется мутация в кодоне 918 (экзон 16), приводящая к замене метионина на треонин (ATG → ACG), оставшиеся 5% случаев связаны с мутациями в кодоне 883 (экзон 15) и редкими изменениями в экзонах 13 и 14 [27, 28].

При сМРЩЖ 90% мутаций локализованы в экзонах 10 и 11, особенно в кодонах 618, 620 и 634, где чаще всего происходит замена цистеина на серин (TGC → TSC) [24]. Остальные 10% встречаются в экзонах 13, 14 и 15, влияя на внутриклеточный домен *RET* [29]. Также были описаны дупликация в экзоне 8 и замена глицина на цистеин в кодоне 533 [30, 31]. Диагноз «сМРЩЖ» устанавливается при наличии в семье более 10 носителей мутации *RET*, среди которых — несколько человек старше 50 лет без других компонентов МЭН, кроме МРЩЖ [32].

Соматические мутации

Генетический профиль спорадического МРЩЖ демонстрирует большую гетерогенность по сравнению с семейными формами этого заболевания. На данный момент принято считать, что в контексте спорадического МРЩЖ мутации *RET* не являются основным фактором, инициирующим онкогенез, однако играют значимую роль в прогрессии заболевания [33].

В недавнем исследовании Shirali и соавт. (2024 г.) было проведено полноэкзомное секвенирование 191 случая сМРЩЖ, по данным которого установлено, что мутации в *RET* и *RAS* являются доминирующими факторами канцерогенеза у большинства пациентов со сМРЩЖ (80%) [34]. Ранее, в 2013 г., Ciampi и др. был представлен генетический профиль, основанный на методах секвенирования

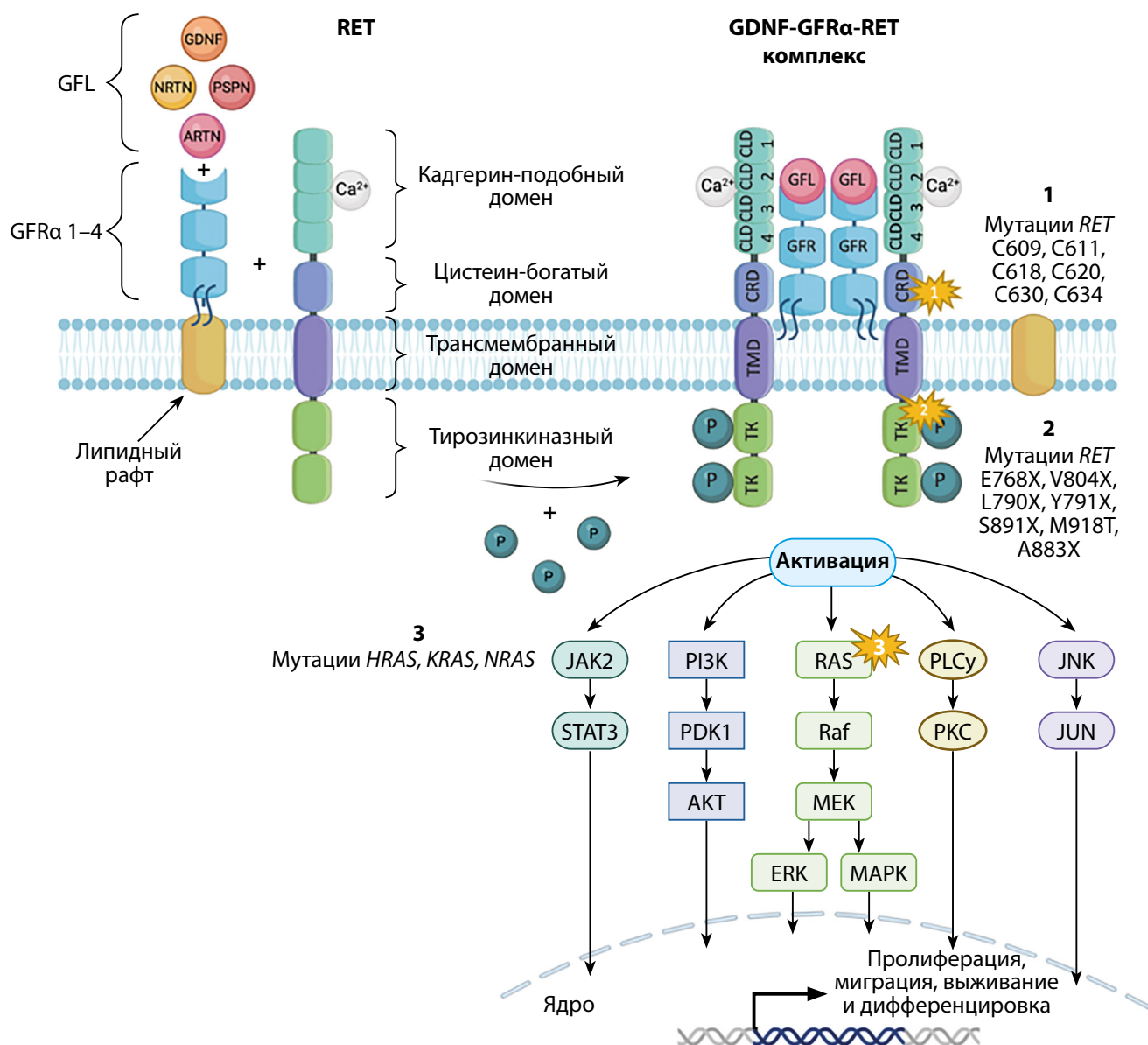


Рисунок 1. RET-рецептор, RET-ассоциированные сигнальные пути и основные мутации, приводящие к МРЩЖ.

Трансмембранная рецепторная тирозинкиназа (RET) состоит из 4 доменов: кадгерин-подобный домен и цистеин-богатый домен (внеклеточная часть), трансмембранный домен и внутриклеточный тирозинкиназный домен. После присоединения комплекса, состоящего из представителя семейства нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (глиальный нейротрофический фактор/ артемин/нейротурин/персефин) + гликозилфосфатидилинозитол-связанным корецептором альфа и ионов кальция, происходит образование и активация димерного комплекса GDNF-GFRα-RET. После чего происходит аутофосфорилирование внутриклеточных остатков тирозина, которые в свою очередь опосредуют активацию множества внутриклеточных сигнальных путей, включая PI3K-AKT, MAPK, JAK и другие. Создано в Biorender.com

ARTN — артемин; Ca — кальций; CRD — цистеин богатый домен; CLD 1-4 — кадгерин-подобный домен; GDNF — нейротрофический фактор глиальной клеточной линии; GFL- GDNF — лиганды; GFRα 1-4 — гликозилфосфатидилинозитол-связанный рецептор альфа 1-4 типа; NRTN — нейротурин; P — фосфор; PSPN — персефин; TK — тирозинкиназа; TMD — трансмембранный домен.

NGS, для 175 случаев сМРЩЖ. В соответствии с результатами этого исследования, в 39,4% случаев были зафиксированы генетические изменения в гене *RET* [35]. Также было установлено, что вторая важная мутационная мишень — *RAS* (*HRAS*, *KRAS*, *NRAS*) — выявлены в 24,3% случаев. Мутации *HRAS*, *KRAS*, *NRAS* находятся в известных «горячих точках» 2, 3 и 4 экзонов. В небольшой подгруппе, которая составляет лишь 1,6% случаев, встречались иные типы редких мутаций (*MET*, *TP53*, *TSHR*, *EIF1AX*, *CHK2*, *PPM1D*). Весьма интересные результаты были продемонстрированы в ходе полноэкзомного секвенирова-

ния морфологического материала пациентов с МРЩЖ в Тайване. Выявлены десять новых соматических мутаций: *BICD2*, *DLG1*, *FSD2*, *IL17RD*, *KLHL25*, *PAPPA2*, *PRDM2*, *PSEN1*, *SCRN1* и *TTC1*. Дополнительно были проанализированы 1152 случая из базы данных COSMIC, в результате чего было обнаружено, что большинство вариантов сМРЩЖ участвуют в сигнальных путях PI3k-Akt, ErbB, MAPK, mTOR и VEGF, а некоторые из них связаны с патогенезом дифференцированного рака щитовидной железы и углеводным обменом. По представленным данным, доля полностью отрицательных результатов составила 18,3% [36].

Вместе с тем проведено несколько работ по поиску корреляций между клиничко-патологическими характеристиками сМРЩЖ и соматическими мутациями. В исследовании Romei и соавт. продемонстрировано, что распространенность соматических мутаций *RET* M918T варьировала в зависимости от размера опухоли: <1 см — 6/53 пациентов (11,3%); 1–2 см — 8/68 (11,8%); 2–3 см — 7/22 (31,8%); и >3 см — 10/17 пациентов (58,8%), соответственно [37]. Также Ciampi и соавт. выявили, что при сравнительном анализе групп пациентов с различными мутациями пациенты с МРЩЖ и положительным статусом *RET* (особенно вариант M918T), демонстрировали более низкую выживаемость, чем пациенты с мутациями *RAS* [38]. Противоположные результаты получены в исследовании Shirali и соавт., где выявлено: несмотря на то, что в когорте пациентов с прогрессирующим формами сМРЩЖ чаще всего присутствовали соматические *RET*-мутации (73%), клинические исходы у пациентов с *RET* M918T и *RAS* мутациями не отличались. Так, среднее время до появления отдаленных метастазов при соматической *RET* M918T — 101,4 [61,1; 295,4], при *RAS* и *RET*/*RAS* *WT* оно составило — 154,4 [73,7; 299,4] и 120,6 [41,7; 150,6] соответственно. При медиане наблюдения 80,3 месяцев, 5-летняя выживаемость составляет 83,8 и 83,3% для *RET* M918T и *RAS* и достигает 93,3% у пациентов с *RET*/*RAS* *WT* мутациями. Еще одна часто встречающаяся мутация *RET* Ala883Phe также ассоциирована с более агрессивным

течением — ранним возникновением метастазов в лимфатических узлах и послеоперационная персистенция заболевания [34].

С учетом полученных данных, весьма сомнительно, что *RET* является единственным инициатором онкогена при сМРЩЖ, можно предполагать, что он активируется позже, как фактор, стимулирующий рост опухоли, но при этом и другие гены играют важную роль в возникновении МРЩЖ [2].

На основании результатов полного транскриптомного и экзомного исследования 29 пациентов с сМРЩЖ Qu и соавт., 2019 г., выделили два молекулярных подтипа: мезенхимоподобный (mesenchymal-like) и пролиферативноподобный (proliferative-like). Мезенхимоподобный подтип (рис. 2) характеризуется повышенной экспрессией генов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT), воспалительным ответом, сигнальным путем TNF- α через NF- κ B, а также гипоксией. Этот подтип проявлял признаки повышенной активности TGF- β сигнального пути и генов, отвечающих за взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом. Пролиферативноподобный подтип, напротив, ассоциирован с активацией сигнальных путей, связанных с клеточным циклом, репарацией ДНК, секрецией белка и окислительным фосфорилированием. Он характеризуется повышенной экспрессией генов-мишеней транскрипционного фактора с-MYC, что указывает на высокую пролиферативную активность.

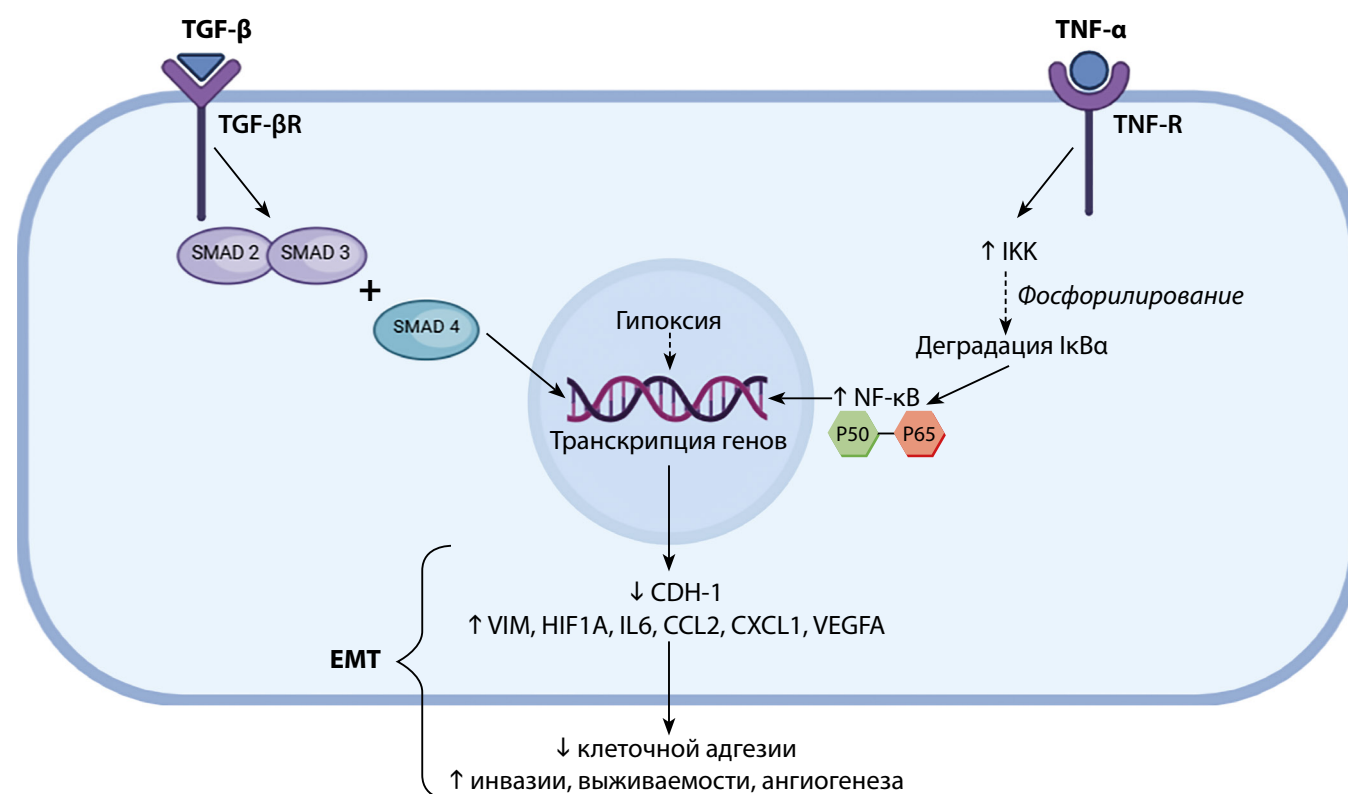


Рисунок 2. Мезенхимоподобный подтип и его основные сигнальные пути.

Под действием TGF- β активируются белки SMAD, которые в ядре подавляют экспрессию E-кадгерина и индуцируют транскрипционные факторы EMT, что снижает клеточную адгезию и усиливает инвазивные свойства опухоли. Одновременно активируется путь NF- κ B: комплекс IKK вызывает деградацию I κ B α , высвобождая p50/p65, которые в ядре стимулируют экспрессию провоспалительных и EMT-связанных генов. Гипоксия стабилизирует HIF-1 α , который усиливает ангиогенез и EMT. В результате клетки приобретают подвижный, инвазивный фенотип, устойчивый к апоптозу и потенциально ассоциированный с прогрессированием заболевания. Создано в Biorender.com

TGF- β — трансформирующий фактор роста бета; TNF- α — фактор некроза опухоли альфа; TGF- β R, TNF-R — рецепторы; SMAD — семейство внутриклеточных белков; IKK — киназа ингибитора NF- κ B; I κ B α — киназа ингибитора NF- κ B; HIF-1 α — фактор, индуцируемый гипоксией 1 альфа; IL6 — интерлейкин, CCL2, CXCL1 — хемокины; VEGFA — фактор роста эндотелия сосудов A; p50/p65 — транскрипционные факторы; CDH-1 — E-кадгерин; EMT — эпителиально-мезенхимальный переход.

RET был единственным геном, в котором были обнаружены повторяющиеся соматические мутации (5 из 18 образцов, 27,8%). В частности, мутации p.C634R, p.M918T, p.A883F и p.C630G ассоциировались преимущественно с пролиферативноподобным подтипом, обладающим более агрессивным клиническим течением. Мутации *RAS* в этом исследовании не были обнаружены. Дополнительно были выявлены частые мутации и делеции в генах *FAT1* и *FAT4*, относящихся к пути Hippo, которые ассоциировались с мезенхимоподобным подтипом и играют потенциальную роль опухолевых супрессоров. Более подробное изучение генов, участвующих в их патогенезе, требует дальнейших исследований. Таким образом, авторы подчеркивают важность молекулярной стратификации sporадического МРЩЖ, поскольку она отражает не только различия в биологии опухоли, но и клинические исходы. 80% рецидивов в данной когорте пациентов произошли у пациентов с пролиферативным подтипом, что указывает на более агрессивное течение заболевания в этой группе. Полученные данные требуют верификации в более масштабных когортных исследованиях и функциональных моделях [39].

Методы генетического анализа

Генетические исследования играют ключевую роль в диагностике и стратификации риска при МРЩЖ, особенно в контексте наследственных форм заболевания. В качестве материала для анализа могут использоваться как кровь (для выявления герминативных мутаций), так и цитологические или гистологические образцы опухоли (для выявления соматических мутаций).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) широко используется для амплификации специфических участков ДНК и может быть применена как к крови, так и к опухолевому материалу. Аллель-специфическая ПЦР позволяет быстро и недорого выявлять известные мутации, такие как *RET* M918T, с чувствительностью 70–90% и специфичностью выше 95% [2]. Sanger-секвенирование, являющееся золотым стандартом для подтверждения точечных мутаций, подходит как для анализа герминативной, так и соматической ДНК, обеспечивая специфичность около 99%, хотя его чувствительность ограничена при низком проценте мутантных аллелей [40]. Пиросеквенирование позволяет быстро оценивать мутации в гетерогенной опухолевой ткани, включая соматические мутации *RET*. Чувствительность метода достигает 5–10%, при специфичности около 98% [41]. Метод ПЦР с высоким разрешением плавления (HRM) применяется для скрининга неизвестных мутаций, часто в комбинации с последующим Sanger-секвенированием. Его чувствительность и специфичность составляют около 90–95% [42].

Секвенирование нового поколения (NGS) представляет собой наиболее информативный метод, позволяющий одномоментно анализировать десятки и сотни генов, включая *RET*, *RAS*, *TP53* и другие, с чувствительностью до 5% и специфичностью более 99% [43]. Он может применяться к формалинефиксированным тканям (FFPE), аспиратам и образцам крови. Также была создана специальная панель для выявления мутаций генов, которая включает ампликоны, охватывающие всю кодирующую область генов, участвующих в онкогенезе С-клеток (*RET*, *HRAS*, *KRAS* и *NRAS*) [38]. Мультиплексная лигазная

амплификация (MLPA) используется для выявления делеций или дупликаций в гене *RET*, включая анализ крови, с чувствительностью свыше 90% и специфичностью более 95% [44].

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) позволяет выявлять хромосомные перестройки, такие как реаранжировки *RET*. Этот метод применяется к опухолевым тканям и обеспечивает чувствительность около 80–90% при специфичности порядка 95% [45]. Таким образом, выбор метода генетического анализа при МРЩЖ зависит от клинической задачи: для скрининга наследственных форм предпочтительнее анализ крови на герминативные мутации (Sanger или NGS), в то время как подтверждение *RET*-мутаций в опухоли при sporадическом МРЩЖ целесообразно проводить с использованием NGS или пиросеквенирования.

Клиническое значение генетической диагностики МРЩЖ

Генотипно-фенотипические исследования позволили стратифицировать риск развития и прогрессии заболевания, особенно при семейных формах. Рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний щитовидной железы (ATA) помогают определить оптимальный возраст для профилактической тиреоидэктомии [2]. Был достигнут консенсус по ведению пациентов с МЭН-2, что позволило выделить группы риска по агрессивности наследственного МРЩЖ в зависимости от типа мутации [46]. Также были предложены сроки проведения профилактической тиреоидэктомии (ПТЭ) у носителей пораженных генов:

- 1) группа с наивысшим риском (D) — мутации в кодонах 883 и 918;
- 2) группа с высоким риском (C) — мутации в кодоне 634;
- 3) группа среднего риска (B) — мутации в кодонах 609, 618, 620 и 630;
- 4) группа среднего риска (A) — мутации в кодонах 768, 790, 791, 804 и 891.

У пациентов с наследственными формами крайне важно исключить наличие ФХЦ до тиреоидэктомии путем измерения свободных плазменных или фракционированных метанефринов в суточной моче. Для топической диагностики ФХЦ может применяться как компьютерная, так и магнитно-резонансная томография (КТ, МРТ). Если у пациента подтверждается наличие ФХЦ, то при любой последовательности хирургического лечения требуется специальная предоперационная подготовка [47].

С учетом высокой прогностической значимости мутаций *RET* и *RAS*, генетическое тестирование показано всем пациентам с МРЩЖ для постановки диагноза и определения дальнейшей стратегии лечения. Кроме того, такое тестирование рекомендуется в качестве профилактического скрининга для детей и взрослых из семей с известными случаями наследственного МРЩЖ [48].

Таргетная терапия при МРЩЖ направлена на подавление активности онкогенных мутаций, прежде всего в гене *RET*. С учетом того, что ген *RET* является ключевым драйвером опухолевого роста при большинстве наследственных форм МРЩЖ и значительной части sporадических опухолей, это делает его приоритетной мишенью для таргетных препаратов [49].

Таблица 3. Сравнение различных неселективных и селективных ТК

Ингибиторы ТК	Мутационный статус	Таргетные белки	Частота объективного ответа	Время до прогрессии (мес.)	Общая выживаемость (мес.)	Частота побочных эффектов	Преращение из-за побочных эффектов
Мультикиназные ингибиторы ТК							
Вандетаниб 50	RET; RAS; н/д	RET, VEGFR2-3, EGFR	45%	30,5	н/д	56%	12%
Кабозантиниб 51	- RET; RAS; н/д	RET, MET, VEGFR2, KIT, FLT-3	28%	11,2	26,6	69%	82%
	- полож. M918T		34%	13,9	44,3		
	- отриц. M918T		20%	20,2	5,7		
Ленватиниб 53	RET; RAS	RET, VEGFR1-3, KITFGFR 1-4, PDGFRα	36%	9	16,6	61%	15,3%
Сунитиниб 52	н/д	RET, KIT VEGFR1-3, FLT-3	38,5%	16,5	29,4	80%	8%
Селективные ингибиторы ТК							
Селперкатиниб 56	- RET (ранее терапии МКИ)	RET, VEGFR2	69%	н/д (1-летняя выживаемость — 82%)	н/д	н/д	2%
	- RET (без терапии МКИ)		73%	н/д (1-летняя выживаемость — 92%)			
Пралсетиниб 57	- RET (ранее терапии МКИ)	RET, VEGFR2	60%	н/д	н/д	54%	4%
	- RET (без терапии МКИ)		71%				

Примечание: н/д — нет данных; МКИ — мультикиназные ингибиторы; ТК — тирозинкиназа.

Ингибиторы тирозинкиназного домена RET (табл. 3) условно делятся на неселективные и селективные. Неселективные мультикиназные ингибиторы (Вандетаниб, Кабозантиниб) блокируют RET наряду с другими тирозинкиназами, включая VEGFR, EGFR и MET, что позволяет влиять как на пролиферацию опухолевых клеток, так и на ангиогенез. Вандетаниб связывается с АТФ-связывающим участком рецептора RET и ингибирует его автофосфорилирование, тем самым нарушая активацию сигнальных путей MAPK/ERK и PI3K/AKT, критически важных для роста опухоли. В клиническом исследовании (ZETA) с участием 331 пациента с местнораспространенным нерезектабельным и/или метастатическим МРЩЖ получены статистически значимые результаты по улучшению выживаемости пациентов без прогрессирования (с 19,3 до 30,5 месяца), а также преимущество в частоте ответа, контроле над заболеванием, биохимическом ответе при приеме Вандетаниба по сравнению с плацебо [50].

Кабозантиниб, помимо RET, также блокирует MET, участвующий в миграции и инвазии опухолевых клеток. В фазе III рандомизированного исследования (EXAM) у пациентов с местно-распространенным и метастатическим МРЩЖ (n=330) Кабозантиниб увеличи-

вал выживаемость до прогрессирования с 4 до 11,2 месяца. Кабозантиниб показал высокую эффективность в лечении пациентов с мутацией RET M918T. Общая выживаемость составила 44,3 против 18,9 месяцев в группе плацебо [51].

Для лечения пациентов с МРЩЖ были исследованы и другие МКИ. Сунитиниб дал объективный ответ в 38,5% случаев, медиана времени до прогрессирования составила 16,5, а общая выживаемость была на отметке 29,4 месяца в группе из 26 пациентов [52]. В исследовании Ленватиниба у 59 пациентов с МРЩЖ была отмечена частота объективного ответа 36% при общей выживаемости 16,6 месяца [53].

Однако из-за широкой спектральной активности (в первую очередь связанная с ингибированием пути VEGF) МКИ препараты вызывают значительное количество побочных эффектов, включая гипертензию, кожные реакции, диарею и нарушения ритма сердца [54]. Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями при применении Вандетаниба являются диарея (57%), сыпь (53%), тошнота (33%), повышение АД (33%) и головная боль (26%). Удлинение интервала QTс на ЭКГ наблюдается редко, но серьезные побочные эффекты зарегистрированы примерно у 8% пациентов.

У 82% пациентов, получавших Кабозантиниб, ввиду развития побочных эффектов потребовалось прекращение терапии [50, 51].

Появление селективных RET-ингибиторов, таких как селперкатиниб и пралсетиниб, стало прорывом в терапии RET-мутантного МРЩЖ. Эти препараты характеризуются высокой аффинностью именно к RET и минимальной активностью в отношении других тирозинкиназ, что обуславливает их более благоприятный профиль токсичности. Оба препарата показали высокую частоту объективного ответа у пациентов с прогрессирующим МРЩЖ, в том числе ранее получавших другие линии терапии [55].

Селперкатиниб демонстрирует способность эффективно ингибировать как RET с мутацией M918T, так и химерные RET-рецепторы, что важно для разных подтипов опухоли. Также данный препарат способен проникать через гематоэнцефалический барьер, что является критическим моментом при лечении пациентов с метастазами в ЦНС. По данным клинического исследования LIBRETTO-001, была показана высокая эффективность Селперкатиниба для всех групп пациентов, однако ответ на таргетную терапию был лучше у пациентов, не получавших до этого терапию МКИ [56].

Пралсетиниб нарушает аутофосфорилирование RET и ингибирует сигнальные каскады, связанные с пролиферацией клеток. В настоящее время доступны данные I/II фазы исследования ARROW (NCT03037385), в рамках которого пралсетиниб продемонстрировал высокую клиническую эффективность у пациентов с медулярным раком щитовидной железы (МРЩЖ), вне зависимости от наличия мутаций RET. Эффективность пралсетиниба оценена у пациентов МРЩЖ с RET мутацией (n=92), принимавших и не принимавших ранее МКИ. Частота объективного ответа составила, соответственно, 60% и 74%. Пралсетиниб имеет гораздо меньше побочных эффектов, чем другие мульти- и монокиназные RET-ингибиторы. Наиболее частый побочный эффект — артериальная гипертензия (11%) и нейтропения (10%) [57].

Несмотря на высокую эффективность селективных ингибиторов RET (селперкатиниб, пралсетиниб) при RET-мутированных формах медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), у части пациентов развивается первичная или приобретенная лекарственная резистентность. Она может быть обусловлена как внутренними мутациями в RET, так и обходными механизмами активации сигнальных путей опухоли. Мутации V804M и V804L в киназном домене рецептора RET являются ключевыми мутациями, обуславливающими первичную резистентность к неселективным мультикиназным ингибиторам, таким как вандетаниб и кабозантиниб. Эти мутации нарушают связывание лекарственного препарата в каталитическом домене RET. Они особенно важны в контексте наследственного МРЩЖ у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2 типа (MEN2A/B), где V804M может встречаться в комбинации с другими мутациями (например, C634R). Однако селективные ингибиторы селперкатиниб и пралсетиниб были разработаны с учетом способности преодолевать влияние V804M/L, и большинство пациентов с такими мутациями демонстрируют ответ на лечение этими препаратами [58].

При продолжительной терапии селперкатинибом или пралсетинибом у части пациентов могут возникнуть вторичные мутации RET G810S/R/C, что и обуславливает механизм приобретенной резистентности, мутации в киназном домене RET G810S, G810R, G810C изменяют структуру активного центра, мешая связыванию селективных ингибиторов. Они являются аналогами мутаций в других тирозинкиназах (например, ALK G1202R, ROS1 G2032R), известных своей ролью в резистентности при немелкоклеточном раке легких. Исследования *in vitro* и серии клинических случаев указывают на то, что при появлении мутации G810 снижается эффективность как селперкатиниба, так и пралсетиниба [59, 60].

Кроме вторичных мутаций в RET, возможны и обходные механизмы, включающие: активацию альтернативных сигнальных путей: MAPK, PI3K/AKT, MET, EGFR; эпигенетические перестройки, изменяющие экспрессию сигнальных белков; гетерогенность опухолевых клонов, где субпопуляции теряют зависимость от RET [61].

Перспективным направлением преодоления лекарственной резистентности является применение селективных двойных ингибиторов RET/SRC, таких как TPX-0046, обладающих активностью в отношении мутаций RET G810, ассоциированных с вторичной устойчивостью к ранее применявшимся таргетным препаратам. TPX-0046 в настоящее время проходит клинические испытания [62]. Альтернативной стратегией может служить использование комбинированных режимов терапии, включающих селективные ингибиторы RET в сочетании с ингибиторами сигнальных путей MAPK/MEK или PI3K. Такой подход направлен на подавление *bypass*-механизмов активации роста и выживания опухоли. Дополнительную клиническую значимость приобретает мониторинг резистентных клонов с использованием анализа циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA), что позволяет осуществлять динамическую оценку молекулярного профиля опухоли и индивидуализировать терапевтические решения.

Лечение RAS-мутированного МРЩЖ

В гене RAS нет участков, необходимых для связывания с малыми молекулами ингибиторов, и это является основной трудностью фармакотерапии при сМРЩЖ. Был проведен *post-hoc* анализ на основе данных III фазы исследования кабозантиниба для лечения МРЩЖ. У пациентов с мутациями в RAS (HRAS, KRAS и NRAS) общая частота ответа составила 31% по сравнению с 32% у пациентов с RET-мутацией, при этом у пациентов с опухолями, не имеющими мутаций RET и RAS, преимущества в выживании не наблюдалось [63].

Ключевым вопросом эффективности высокоселективных ингибиторов RAS является поиск молекулы, которая преодолевает молекулярную недоступность. Более того, выявлено, что HRAS, в отличие от NRAS и KRAS, пренилируется только фарнезилтрансферазой [64].

Типифарниб представляет собой ингибитор фарнезилтрансферазы. В исследовании I фазы мультикиназного ингибитора сорафениба в комбинации с ингибитором фарнезилтрансферазы типифарнибом 5 пациентов из 13 с МРМЖ показали ответ [65]. Испытание ингибитора фарнезилтрансферазы типифарниба у пациентов

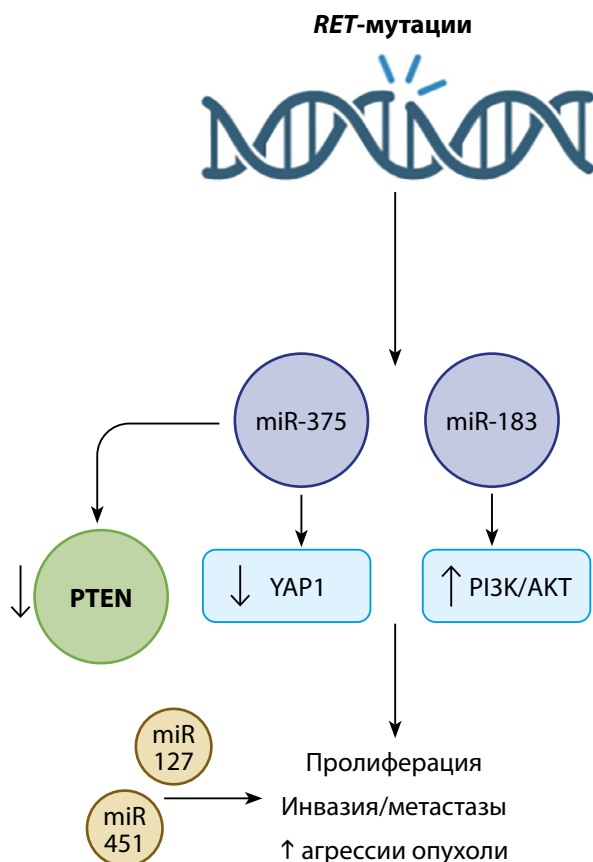


Рисунок 3. Регуляция патогенеза МРЩЖ через микроРНК.

Мутации в протоонкогене RET способствуют активации онкогенных микроРНК (miR-375, miR-183), которые в свою очередь подавляют экспрессию опухолевых супрессоров (PTEN, YAP1) и активируют сигнальный каскад PI3K/AKT. Эти процессы способствуют усилению клеточной пролиферации, инвазии, метастазирования и повышенной агрессии опухоли. Снижение экспрессии miR-127 и miR-451 ассоциируется с ухудшением прогноза. Создано в Biorender.com

miR — микроРНК; PTEN — ген-супрессор опухолей; YAP1 — транскрипционный коактиватор; PI3K/AKT — сигнальный путь.

с *HRAS*-мутированным РЩЖ завершено, и его результаты сейчас публикуются [66].

Вопрос об оптимальных сроках начала таргетной терапии остается открытым. В настоящее время, по данным международных и отечественных клинических рекомендаций, системную терапию инициируют пациентам с явным рентгенографическим прогрессированием заболевания (по критериям RECIST) или при наличии нерезектабельного очага [2, 67, 68]. Выбор и время начала терапии ТКИ подбираются индивидуально с учетом, в первую очередь, генетического статуса, а также анамнеза заболевания, сопутствующих патологий, непереносимости препаратов и др.

Таким образом, таргетная терапия, ориентированная на молекулярные механизмы активации RET, представляет собой наиболее эффективный и персонализированный подход в лечении МРЩЖ. Переход от мультикиназных ингибиторов к селективным RET-блокаторам позволил повысить эффективность и снизить токсичность лечения, открыв перспективы долгосрочного контроля болезни у значительной части пациентов с сохранением хорошего качества жизни.

Эпигенетика и микроРНК в патогенезе МРЩЖ

Эпигенетические нарушения, включая метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляцию микроРНК, играют важную роль в развитии и прогрессировании МРЩЖ. Установлено, что гиперметилирование промоторов генов-супрессоров опухолей (*RASSF1A*, *CDKN2A*, *CASP8*), способствующее нарушению апоптоза и клеточного цикла. Кроме того, в МРЩЖ наблюдаются изменения экспрессии микроРНК, влияющих на сигнальные пути роста и инвазии. Наиболее изученной является miR-375, гиперэкспрессия которой коррелирует с RET-мутациями и агрессивным течением заболевания, снижая экспрессию YAP1 и моделируя путь Hippo. В роли активаторов PI3K/AKT-сигнального каскада выступают miR-21 и miR-183. Потеря miR-127 и miR-451 ассоциирована с ухудшением прогноза (рис. 3). Эти молекулы рассматриваются как перспективные биомаркеры и терапевтические мишени. Доклинические исследования подтверждают возможность использования микроРНК-профилей для оценки риска метастазирования и ответа на терапию, а также применения антагонистов онкогенных микроРНК [69–71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные представления о молекулярной природе МРЩЖ претерпели существенные изменения благодаря развитию методов молекулярно-генетической диагностики. Оценка мутационного ландшафта МРЩЖ позволяет оценивать прогноз заболевания, подбирать терапию и проводить профилактическое хирургическое лечение. Разработка ТКИ оказала существенное влияние на лечение и прогноз заболевания. Несмотря на эти достижения, остается ряд проблем: невысокая эффективность ТКИ у пациентов с МРЩЖ, обусловленным другими мутациями помимо RET, первичная или приобретенная лекарственная резистентность, а также токсичность ТКИ. Более глубокое понимание путей, вовлеченных в резистентность, может помочь в разработке новых комбинированных препаратов. Учитывая высокий уровень межиндивидуальной вариабельности, дальнейшие исследования должны быть направлены на более углубленное изучение молекулярно-генетических особенностей МРЩЖ, включая не только анализ мутационного статуса, вовлеченных сигнальных путей, но также и эпигенетических изменений. Интеграция данных секвенирования нового поколения и транскриптомики позволит более точно стратифицировать пациентов и разработать наиболее эффективные схемы терапии. Таким образом, дальнейшее развитие молекулярно-генетических исследований является ключом к оптимизации диагностики, лечения и прогнозирования исходов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. ГЗ 123021300097-0. Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики.

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

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста

статьи. 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

- Kim M, Kim BH. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):514-524. doi: <https://doi.org/10.3803/ENM.2021.1082>
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
- Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association [published correction appears in *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1295]. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0403>
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34. doi: <https://doi.org/10.3322/CAAC.21551>
- Caillé S, Debreye-Theressette A, Vitellius G, et al. Medullary Thyroid Cancer: Epidemiology and Characteristics According to Data From the Marne-Ardenne Register 1975-2018. *J Endocr Soc*. 2024;8(6). doi: <https://doi.org/10.1210/JENDSO/BVAE084>
- Netea-Maier RT, Aben KKH, Casparie MK, et al. Trends in incidence and mortality of thyroid carcinoma in The Netherlands between 1989 and 2003: Correlation with thyroid fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery. *Int J Cancer*. 2008;123(7):1681-1684. doi: <https://doi.org/10.1002/IJC.23678>
- Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000;88(5):1139-1148. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(20000301\)88:5<1139::aid-cnrc26>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1139::aid-cnrc26>3.0.co;2-z)
- Поляков А.П., Полькин В.В., Агабабян Т.А., и др. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2024 [Polyakov AP, Pol'kin VV, Agababyan TA, i dr. Differencirovannyj rak schitovidnoj zhelezy. Klinicheskie rekomendacii. 2024 (In Russ)]
- d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, et al. Reference range of serum calcitonin levels in humans: Influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(6):749-755. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0566>
- Elisei R, Tacito A, Ramone T, et al. Twenty-five years experience on RET genetic screening on hereditary MTC: An update on the prevalence of germline RET mutations. *Genes (Basel)*. 2019;10(9). doi: <https://doi.org/10.3390/GENES10090698>
- Znaczko A, Donnelly DE, Morrison PJ. Epidemiology, Clinical Features, and Genetics of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B in a Complete Population. *Oncologist*. 2014;19(12):1284-1286. doi: <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2014-0277>
- Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, et al. Survival and Long-Term Biochemical Cure in Medullary Thyroid Carcinoma in Denmark 1997-2014: A Nationwide Study. *Thyroid*. 2019;29(3):368-377. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2018.0564>
- An Y, Lu J, Hu M, Cao Q. A prediction model for the 5-year, 10-year and 20-year mortality of medullary thyroid carcinoma patients based on lymph node ratio and other predictors. *Front Surg*. 2023;9. doi: <https://doi.org/10.3389/FSURG.2022.1044971/FULL>
- Romei C, Ugolini C, Cosci B, et al. Low prevalence of the somatic M918T RET mutation in micro-medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(5):476-481. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2011.0358>
- Raue F, Frank-Raue K. Epidemiology and clinical presentation of medullary thyroid carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 2015;204:61-90. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-22542-5_3
- Mathew CGP, Chin KS, Easton DF, et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature*. 1987;328(6130):527-528. doi: <https://doi.org/10.1038/328527A0>
- Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-588. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90115-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90115-1)
- Donis-keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2a and FMTC. *Hum Mol Genet*. 1993;2(7):851-856. doi: <https://doi.org/10.1093/HMG/2.7.851>
- Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(4-5):441-467. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.05.010>
- Okafor C, Hogan J, Raygada M, et al. Update on Targeted Therapy in Medullary Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.708949>
- Arlt DH, Baur B, Wagner B, Höppner W. A novel type of mutation in the cysteine rich domain of the RET receptor causes ligand independent activation. *Oncogene*. 2000;19(30):3445-3448. doi: <https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1203688>
- Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317(13):1338-1348. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2017.2719>
- Wolfe HJ, Melvin KEW, Cervi-Skinner SJ, et al. C-Cell Hyperplasia Preceding Medullary Thyroid Carcinoma. *N Engl J Med*. 1973;289(9):437-441. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197308302890901>
- Margraf RL, Crockett DK, Krautscheid PMF, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 RET protooncogene database: Repository of MEN2-associated RET sequence variation and reference for genotype/phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2009;30(4):548-556. doi: <https://doi.org/10.1002/HUMU.20928>
- Tessitore A, Sinisi AA, Pasquali D, et al. A novel case of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with two de novo mutations of the RET protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3522-3527. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.84.10.6056>
- Moers AMJ, Landsvater RM, Schaap C, et al. Familial medullary thyroid carcinoma: Not a distinct entity? Genotype-phenotype correlation in a large family. *Am J Med*. 1996;101(6):635-641. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00330-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00330-0)
- Carlson KM, Dou S, Chi D, et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(4):1579-1583. doi: <https://doi.org/10.1073/PNAS.91.4.1579>
- Znaczko A, Donnelly DE, Morrison PJ. Epidemiology, Clinical Features, and Genetics of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B in a Complete Population. *Oncologist*. 2014;19(12):1284-1286. doi: <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2014-0277>
- Jimenez C, Habra MA, Huang SCE, et al. Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: A new genotype-phenotype correlation of the RET protooncogene 891 germline mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4142-4145. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2004-0041>
- Pigny P, Bauters C, Wemeau JL, et al. A novel 9-base pair duplication in RET exon 8 in familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1700-1704. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.84.5.5665>
- Álvares Da Silva AM, Maciel RMB, et al. A Novel Germ-Line Point Mutation in RET Exon 8 (Gly533Cys) in a Large Kindred with Familial Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5438-5443. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2003-030997>
- Borrego S, Eng C, Sánchez B, et al. Molecular analysis of the ret and GDNF genes in a family with multiple endocrine neoplasia type 2A and Hirschsprung disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3361-3364. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.83.9.5093>
- Dvorakova S, Vackavikova E, Sykora V, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;284(1-2):21-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.12.016>
- Shirali AS, Hu MI, Chiang YJ, et al. Next-Generation Sequencing in Sporadic Medullary Thyroid Cancer Patients: Mutation Profile and Disease Aggressiveness. *J Endocr Soc*. 2024;8(6):bvae048. doi: <https://doi.org/10.1210/JENDSO/BVAE048>
- Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid*. 2013;23(1):50-57. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0207>

36. Chang YS, Chang CC, Huang HY, Lin CY, Yeh KT, Chang JG. Detection of Molecular Alterations in Taiwanese Patients with Medullary Thyroid Cancer Using Whole-Exome Sequencing. *Endocr Pathol.* 2018;29(4):324-331. doi: <https://doi.org/10.1007/S12022-018-9543-6>/METRICS
37. Romei C, Ugolini C, Cosci B, et al. Low prevalence of the somatic M918T RET mutation in micro-medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2012;22(5):476-481. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2011.0358>
38. Ciampi R, Romei C, Ramone T, et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience.* 2019;20:324-336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.09.030>
39. Qu N, Shi X, Zhao JJ, Guan H, et al. Genomic and Transcriptomic Characterization of Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2020;30(7):1025-1036. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2019.0531>
40. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(12):5463-5467. doi: <https://doi.org/10.1073/PNAS.74.12.5463>
41. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol.* 2011;29(26):3574-3579. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.9638>
42. Montgomery J, Wittwer CT, Palais R, Zhou L. Simultaneous mutation scanning and genotyping by high-resolution DNA melting analysis. *Nat Protoc.* 2007;2(1):59-66. doi: <https://doi.org/10.1038/NPROT.2007.10>
43. Roychowdhury S, Iyer MK, Robinson DR, et al. Personalized oncology through integrative high-throughput sequencing: A pilot study. *Sci Transl Med.* 2011;3(111). doi: <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.3003161>
44. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(12):e57. doi: <https://doi.org/10.1093/NAR/GNF056>
45. Nikiforova MN, Biddinger PW, Caudill CM, et al. PAX8-PPAR γ rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(8):1016-1023. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-200208000-00006>
46. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
47. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg.* 1993;217(6):595-603. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-199306000-00001>
48. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856-1883. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>
49. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20(8):863-871. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2009.0417>
50. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134-141. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040>
51. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2813-2819. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479>
52. Ravaud A, de la Fouchardière C, Caron P, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer.* 2017;76:110-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.029>
53. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22(1):44-53. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1127>
54. Tappenden P, Carroll C, Hamilton J, et al. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A systematic review and economic model. *Health Technol Assess (Rockv).* 2019;23(8):1-144. doi: <https://doi.org/10.3310/HTA23080>
55. Hamidi S, Yedururi S, Hu MI, et al. Efficacy and Safety of Selective RET Inhibitors in Patients with Advanced Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2024;35(1). doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2024.0495>
56. Ortiz M V., Gerdemann U, Raju SG, et al. Activity of the Highly Specific RET Inhibitor Selpercatinib (LOXO-292) in Pediatric Patients With Tumors Harboring RET Gene Alterations. *JCO Precis Oncol.* 2020;4(4):341-347. doi: <https://doi.org/10.1200/PO.19.00401>
57. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):491-501. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00120-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00120-0)
58. Subbiah V, Shen T, Terzyan SS, et al. Structural basis of acquired resistance to selpercatinib and pralsetinib mediated by non-gatekeeper RET mutations. *Ann Oncol.* 2021;32(2):261-268. doi: <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2020.10.599>
59. Solomon BJ, Tan L, Lin JJ, et al. RET Solvent Front Mutations Mediate Acquired Resistance to Selective RET Inhibition in RET-Driven Malignancies. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):541-549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.006>
60. Lin JJ, Liu SV, McCoach CE, et al. Mechanisms of resistance to selective RET tyrosine kinase inhibitors in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1725-1733. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.015>
61. Gou Q, Gou Q, Gan X, Xie Y. Novel therapeutic strategies for rare mutations in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2024;14(1). doi: <https://doi.org/10.1038/S41598-024-61087-2>
62. Drilon AE, Zhai D, Rogers E, et al. The next-generation RET inhibitor TPX-0046 is active in drug-resistant and naïve RET-driven cancer models. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):3616-3616. doi: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_SUPPL.3616
63. Sherman SI, Clary DO, Elisei R, et al. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer.* 2016;122(24):3856-3864. doi: <https://doi.org/10.1002/CNCR.30252>
64. Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(8):533-552. doi: <https://doi.org/10.1038/S41573-020-0068-6>
65. Hong DS, Cabanillas ME, Wheler J, et al. Inhibition of the ras/raf/MEK/ERK and RET kinase pathways with the combination of the multikinase inhibitor sorafenib and the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in medullary and differentiated thyroid malignancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):997-1005. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2010-1899>
66. Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(8):533. doi: <https://doi.org/10.1038/S41573-020-0068-6>
67. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(7):674-684. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.009>
68. Поляков А.П., Полюкин В.В., Агабабян Т.А. и др. Медулярный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. Published online 2024. [Polyakov AP, Pol'kin VV, Agababayan TA, i dr. Medulyarnyj rak shchitovidnoj zhelezy. Klinicheskie rekomendacii. 2024]
69. Galuppini F, Censi S, Moro M, et al. Micronas in medullary thyroid carcinoma: A state of the art review of the regulatory mechanisms and future perspectives. *Cells.* 2021;10(4). doi: <https://doi.org/10.3390/CELLS10040955>
70. Galuppini F, Bertazza L, Barollo S, et al. MiR-375 and YAP1 expression profiling in medullary thyroid carcinoma and their correlation with clinical-pathological features and outcome. *Virchows Archiv.* 2017;471(5):651-658. doi: <https://doi.org/10.1007/S00428-017-2227-7>
71. Shakiba E, Boroomand S, Kheradmand Kia S, Hedayati M. MicroRNAs in thyroid cancer with focus on medullary thyroid carcinoma: potential therapeutic targets and diagnostic/prognostic markers and web based tools. *Oncol Res.* 2024;32(6):1011-1019. doi: <https://doi.org/10.32604/OR.2024.049235>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шевэ Анастасия**, к.м.н. [**Anastassia Chevais**, MD, PhD], адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4794>; eLibrary SPIN: 2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

Гаджиева Камила Шамильевна [**Kamila Sh. Gadzhieva**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5232-6440>; eLibrary SPIN: 5990-4665; e-mail: kamila_super9@mail.ru

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

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [**Ekaterina V. Bondarenko**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekaterina@gmail.com

Эбзеева Аминат Канаматовна [**Aminat K. Ebzeeva**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3951-4338>; e-mail: ebzeeva3007@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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 18.07.2025. Рукопись одобрена: 18.07.2025. Received: 07.05.2025. Accepted: 06.08.2025

ЦИТИРОВАТЬ:

Шевэ А., Гаджиева К.Ш., Слащук К.Ю., Бондаренко Е.В., Эбзеева А.К., Бельцевич Д.Г. Генетическая диагностика наследственных и спорадических форм медуллярного рака щитовидной железы: клиническое значение и перспективы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2025. — Т. 21. — №1. — С. 30-41. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12832>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chevais A, Gadzhieva KSh, Slashchuk KYu, Bondarenko EV, Ebzeeva AK, Beltsevich DG. Genetic diagnosis of hereditary and sporadic forms of medullary thyroid cancer: clinical importance and perspectives. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(1):30-41. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12832>

