

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

Научно-практический медицинский журнал



КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ

Clinical and
experimental
thyroidology

TOM 21
2025
№3



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, №3**Июль-Сентябрь****2025**

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК**Импакт-фактор РИНЦ 2024****0,947****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 15.04.2026 г.
Подписано в печать 12.06.2026 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
Scionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2024

0.947

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 3 July-September 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)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
<p>М.В. Рейнберг, К.Ю. Слэчук, Е.В. Бондаренко, А.П. Першина-Милютинина, А.А. Матросова, Ф.М. Абдулхабилова, Х.Х. Магомедов, Е.А. Трошина</p> <p>МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И ВЫСОКОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГРУППЫ РИСКА РЕЦИДИВА</p>	4	<p>Reinberg M.V., Slashchuk K.Y., Bondarenko E.V., Pershina-Milyutina A.P., Matrosova A.A., Abdulkhabirova F.M., Magomedov K.K., Troshina E.A.</p> <p>MOLECULAR GENETIC PROFILE OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA BELONGING TO THE INTERMEDIATE AND HIGH POSTOPERATIVE RISK GROUPS FOR RECURRENCE</p>
<p>А.П. Волынкина, Е.А. Трошина, Н.П. Маколина, О.В. Самофалова, Н.В. Бабий, Е.А. Волынкина</p> <p>ОЦЕНКА ЙОДНОГО СТАТУСА КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЙОНАХ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЙОДА У ЖЕНЩИН</p>	16	<p>Volynkina A.P., Troshina E.A., Makolina N.P., Samofalova O.V., Babii N.V., Volynkina E.A.</p> <p>EVALUATION OF THE IODINE STATUS IN BREASTFEEDING WOMEN LIVING IN VARIOUS IODINE CONSUMPTION AREAS OF VORONEZH REGION IN WOMEN</p>
НАУЧНЫЙ ОБЗОР		REVIEW
<p>Р.М. Габидуллаев, А.А. Удагова, С.А. Ибрагимова, Л.Р. Хорава, В.А. Прокуророва, Р.А. Азизова, Х.А. Алиханова, Э.И. Мерзоева, Я.Е. Мальцева, Я.Э. Симакова, А.А. Пак</p> <p>ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА: РОЛЬ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА АТ-РТТГ</p>	23	<p>Gabibullaev R.M., Udagova A.A., Ibragimova S.A., Khorava L.R., Prokurorova V.A., Azizova R.A., Alikhanova H.A., Merzhoeva E.I., Maltseva Y.E., Simakova Y.E., Pak A.A.</p> <p>EPIGENETIC MODULATION OF IMMUNE TOLERANCE IN GRAVES' DISEASE: THE ROLE OF SHORT-CHAIN FATTY ACIDS IN THE REGULATION OF TRAB SYNTHESIS</p>
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		CLINICAL GUIDELINES
<p>Е.А. Трошина, Н.Ю. Свириденко, Н.М. Платонова, И.М. Беловалова, М.С. Шеремета, Е.Г. Бессмертная, Е.А. Яновская, Ю.К. Александров, В.С. Ясюченя, Е.И. Сырцова</p> <p>НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: «ТИРЕОТОКСИКОЗ С ДИФУЗНЫМ ЗОБОМ (БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА), УЗЛОВЫМ/МНОГОУЗЛОВЫМ ЗОБОМ»</p>	32	<p>Troshina E.A., Sviridenko N.Y., Platonova N.M., Belovalova I.M., Sheremeta M.S., Bessmertnaya E.G., Yanovskaya E.A., Alexandrov Y.K., Yasuchenya V.S., Syrtsova E.I.</p> <p>NEW CLINICAL GUIDELINES: "THYROTOXICOSIS ASSOCIATED WITH DIFFUSE GOITER (GRAVES' DISEASE), NODULAR AND MULTINODULAR GOITER"</p>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И ВЫСОКОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГРУППЫ РИСКА РЕЦИДИВА



© М.В. Рейнберг*, К.Ю. Слащук, Е.В. Бондаренко, А.П. Першина-Милюткина, А.А. Матросова, Ф.М. Абдулхабилова, Х.Х. Магомедов, Е.А. Трошина

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

ВВЕДЕНИЕ. В структуре дифференцированного рака щитовидной железы на группу промежуточного послеоперационного риска рецидива приходится порядка 35% всех случаев, а на высокий риск рецидива — до 10% случаев; однако оптимальная тактика ведения таких пациентов, целесообразность радиоiodтерапии (РИТ) во всех случаях и факторы ее эффективности остаются неопределенными. Несмотря на хорошую прогностическую изученность мутаций в генах *BRAF*, *TERT*, *tp53*, *RAS*, их влияние на функциональную активность натрий-йодного симпортера (НИС), степень дифференцировки клетки и взаимосвязь с РИТ не определены.

ЦЕЛЬ. Оценить связь между мутационным профилем первичной опухоли и клиническими исходами после РИТ у пациентов с ДРЦЖ промежуточной/высокой группы риска; выделить гены-кандидаты, вероятно ассоциированные с неблагоприятным ответом на проводимое стандартное лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В рамках пилотного поискового исследования было проведено NGS-секвенирование ДНК, полученной из парафиновых блоков первичной опухоли с верифицированным ДРЦЖ (N=28). Ретроспективно проанализированы клиничко-анамнестические данные пациентов, соответствующие критериям включения. Проанализированы базы данных MEDLINE, GoogleScholar, STRING на предмет генов-кандидатов, связанных с регуляцией НИС и неблагоприятным ответом на РИТ; всего из 68 потенциальных генов-кандидатов в образцах выделена 51 мутация. Проведен статистический анализ на соотношение клиничко-анамнестических данных и выделенного молекулярного профиля пациентов с использованием программного обеспечения Statistica v. 12 (TIBCO Software Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана наблюдения составила 22,5 [16; 62] месяца. Медианная численность соматических вариантов из выбранной таргет-панели составила 4,5 [3; 8] (min 1, max 22). Наиболее частые варианты — *BRAF*, *PTEN*, *PIGU*, *TG*; в группе неблагоприятных исходов отмечалась кластеризация мутаций в генах *BRAF*, *COL5A1*, *CTNNB1*, *DUOX2*, *AKT1*, *ALK*, *DUOX2*, *ERBB2*, *GLI1*, *HORMAD2*, *IYD*, *NOTCH3*, *SLC5A8*, *SMAD3*, *TSHR*. Различие в числе соматических вариантов между группами не достигало значимости ($p=0,755$); наличие отдаленных метастазов (M1) оказалось сильным предиктором неблагоприятного исхода ($p<0,001$); влияние сопутствующего аутоиммунного тиреоидита в ткани щитовидной железы не было значимым фактором ($p=0,309$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Отсутствие значимой разницы в числе соматических вариантов между группами благоприятного и неблагоприятного ответа ($p=0,755$) при одновременной кластеризации патогенных мутаций в конкретных генах в группе резистентности указывает на то, что ключевым фактором является активация определенных онкогенных сигнальных путей, а не общая геномная нестабильность при данном виде солидных опухолей. Резистентность и неполный ответ на РИТ могут быть потенциально обусловлены коактивацией нескольких патогенных сигнальных путей, таких как MAPK, PI3K/AKT/mTOR, TGF- β -SMAD3, Sonic Hedgehog, β -catenin/Wnt. Прицельное исследование генов-кандидатов более агрессивного клинического течения ДРЦЖ требует дальнейшего исследования на большей выборке, в том числе с изучением уровня экспрессии их транскриптов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дифференцированный рак щитовидной железы; риск рецидива; молекулярное профилирование; натрий-йодный симпортер.

MOLECULAR GENETIC PROFILE OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA BELONGING TO THE INTERMEDIATE AND HIGH POSTOPERATIVE RISK GROUPS FOR RECURRENCE

© Maria V. Reinberg, Konstantin Yu. Slashchuk, Ekaterina V. Bondarenko, Anastasia P. Pershina-Milyutina, Alina A. Matrosova, Fatima M. Abdulhabirova, Khamzat Kh. Magomedov, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



BACKGROUND: Among differentiated thyroid carcinoma (DTC) cases, patients classified into the intermediate and high postoperative risk groups for recurrence account for over at least 35% of all cases. However, the optimal management strategy, the clinical utility of radioiodine therapy (RAIT), and the factors determining its efficacy remain insufficiently elucidated. Although the prognostic significance of mutations in BRAF, TERT, TP53, and RAS genes has been well described, their impact on the functional activity of the sodium-iodide symporter (NIS), the degree of cellular differentiation, and the relationship with RAIT responsiveness has not been clearly established.

AIM: To assess the relationship between the mutational profile of the primary tumor and clinical outcomes after RAIT in patients with intermediate/high-risk DTC, and to identify candidate genes associated with poor therapeutic response.

MATERIALS AND METHODS: Next-generation sequencing (NGS) was performed on DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples of primary DTC tumors (N=28). Clinical and anamnestic data of patients meeting inclusion criteria were retrospectively analyzed. The MEDLINE, Google Scholar, and STRING databases were searched for candidate genes implicated in NIS regulation and poor RAIT response. Of the 68 potential genes, 51 distinct mutations were identified in the analyzed samples. Statistical analysis was conducted to evaluate the correlation between clinical characteristics and molecular profiles using Statistica v.12 software (TIBCO Software Inc., USA).

RESULTS: The median follow-up duration was 22.5 [16; 62] months. The median number of somatic variants per patient detected by the targeted sequencing panel was 4.5 [3; 8] (range 1–22). The most frequent variants involved BRAF, PTEN, PIGU, and TG. In the subgroup with unfavorable outcomes, clustering of mutations was observed in BRAF, COL5A1, CTNNA1, DUOX2, AKT1, ALK, ERBB2, GLI1, HORMAD2, IYD, NOTCH3, SLC5A8, SMAD3, and TSHR. The difference in the total number of somatic variants between outcome groups did not reach statistical significance ($p=0.755$). The presence of distant metastases (M1) emerged as a strong predictor of poor outcome ($p<0.001$), while coexisting autoimmune thyroiditis had no significant impact ($p=0.309$).

CONCLUSION: The absence of a significant difference in the number of somatic variants between patients with favorable and unfavorable responses ($p=0.755$), together with the clustering of pathogenic mutations in specific genes in the radioiodine-refractory group, suggests that the activation of specific oncogenic signaling pathways, rather than overall genomic instability, is a key determinant of tumor behavior in this solid tumor type. Resistance or incomplete response to radioiodine therapy may result from the concurrent activation of multiple oncogenic signaling pathways, including MAPK, PI3K/AKT/mTOR, TSH-TSH receptor, TGF- β /SMAD3, Sonic Hedgehog, and β -catenin/Wnt signaling. Further evaluation of candidate genes implicated in aggressive disease behavior in differentiated thyroid cancer is warranted in larger patient cohorts, with particular emphasis on transcript-level expression analyses.

KEYWORDS: differentiated thyroid carcinoma; recurrence risk; molecular profiling, sodium-iodide symporter.

ВВЕДЕНИЕ

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является наиболее распространенной онкопатологией среди эндокринных органов. По эпидемиологическим прогнозам, рак щитовидной железы к 2030-му году будет достигать 4-го места по распространенности среди онкологических заболеваний. [1]. В большинстве случаев пациенты демонстрируют высокие показатели общей выживаемости — >90% в длительной перспективе [2].

Превосходные показатели выживаемости касаются по большей части пациентов, достигших ремиссии или стабилизации, или тех, кто был стратифицирован в группу низкого риска рецидива.

Если в тактике пациентов низкой группы риска, согласно стратификации American Thyroid Association (ATA) 2015 г. [3] не возникает противоречий, то в группах промежуточной и высокой групп риска остается ряд незакрытых клинических вопросов и отсутствует унифицированный подход. Наиболее дискуссионной является группа промежуточного риска рецидива, которая составляет до 35% случаев от всего ДРЩЖ [4], однако она представляет наибольший клинический интерес: частота рецидивов в ней составляет приблизительно 5–20% [3]. Критерии стратификации по группам риска перечислены в таблице 1.

Агрессивная тактика ведения когорты промежуточной группы риска не всегда оправдана возможными вторичными рисками от проведения радиойодтерапии (РЙТ).

Остаются актуальными вопросы поиска молекулярных предикторов резистентности и к РЙТ и неполного ответа на лечение (отсутствия ремиссии). Целью нашего исследования было сопоставить мутационный профиль опухолей с клинической эффективностью РЙТ у пациентов группы промежуточного и высокого послеоперационного риска рецидива.

Мутации, известные на сегодняшний день и наиболее выявляемые для ДРЩЖ, перечислены в таблице 2.

В ряде случаев у пациентов, направленных на профилактическую абляцию остаточной тиреоидной ткани, наблюдается неполный ответ на терапию (неопределенный опухолевый статус/биохимический или структурный рецидивы), что может быть связано с неадекватной работой тиреоид-специфичных факторов, участвующих в метаболизации иона йода. К вопросам клинического интереса в рамках предиктивного ответа на радиойодтерапию, а также персонализированного определения терапевтической активности ^{131}I , является выявление генов, связанных с регуляцией натрий-йодидного симпортера, что было целью данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Был проведен ретроспективный анализ данных 28 пациентов с гистологически верифицированным ДРЩЖ, отнесенных к промежуточной и высокой послеоперационным группам риска рецидива согласно критериям стратификации ATA 2015 [3]. Пациенты

Таблица 1. Характеристики групп риска рецидива ДРЩЖ согласно стратификации ATA 2015 г. и Российским клиническим рекомендациям

Категория риска (предполагаемый риск рецидива)	Критерии диагностики
Низкий риск (<5%)	• Отсутствие сосудистой инвазии, локорегионарных или отдаленных метастазов
	• Удалена макроскопически вся опухолевая ткань
	• Отсутствие экстратиреоидной инвазии в окружающие ткани
	• Неагрессивный гистологический подтип
	• Отсутствие поражения лимфоузлов или ≤5 микрометастазов (≤2 мм) ~5%
	• Интратиреоидный ДРЩЖ с капсулярной инвазией или без нее и минимальной сосудистой инвазией (<4 очагов); ~2–3%
	• Интратиреоидный папиллярный рак размером <4 см ~5%
	• Интратиреоидная унифокальная (~1–2%) или мультифокальная папиллярная микрокарцинома (~4–6%)
Уровень нестимулированного ТГ менее или 1 нг/мл через 6–12 недель после тиреоидэктомии при неопределяемом уровне АТ к ТГ	
Промежуточный риск (5–20%)	• Агрессивный гистологический вариант
	• cN1 или pN1 при поражении >5 лимфатических узлов
	• ДРЩЖ с сосудистой инвазией ~15–30%
	• Макрометастазы (размером <3 см в наибольшем измерении) ~20%
	• Положительный край резекции
	• Минимальная экстратиреоидная инвазия
Высокий риск (>20%)	• Резидуальная опухоль
	• pN1 с любым метастатическим лимфатическим узлом размером >3 см в наибольшем измерении ~ 30%
	• pN1 с экстранодальной инвазией (более 3-х лимфоузлов) ~ 40%
	• Макроскопическая экстратиреоидная инвазия; pT4a ~30-40%
	• Папиллярный рак ЩЖ с TERT+BRAFV600E мутацией >40%
	• Широко инвазивный фолликулярный рак (>4 очагов) ~30–55%
	• Подозрение на отдаленные метастазы и их лечение
• Уровень нестимулированного ТГ более 10 нг/мл через 6–12 недель после тиреоидэктомии	

Таблица 2. Перечень наиболее частых мутаций, встречаемых при ДРЩЖ [5, 6, 7]

Ген	Частота при ДРЩЖ (%)
<i>BRAF</i>	61,7
<i>NRAS</i>	6
<i>HRAS</i>	2
<i>KRAS</i>	1,26
РЗКСА	<1%
<i>PTEN</i>	0,5
Промотор <i>TERT</i>	9,4
<i>RET/PTC</i>	6,8
<i>PAX8/PPARγ</i>	0,8
Фьюжн <i>BRAF</i>	2,7
Фьюжн <i>NTRK</i>	1,2
Фьюжн <i>ALK</i>	0,8
<i>TP53</i>	0,7
SWI/SNF	10%
<i>EIF1AX</i>	1,5

отбирались сплошным методом, конечную выборку составляли пациенты с гетерогенным ответом на РИТ (ремиссия/неопределенный статус/биохимический или структурный рецидив/резистентные к радиоiod-терапии) с целью более полного покрытия молекулярно-генетического ландшафта в условиях разных клинических сценариев. Подробный дизайн представлен на рисунке 1.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. Академика И.И. Дедова» МЗ РФ с января 2015 года по декабрь 2023 года. Условиями проведения исследования являлось соответствие пациентов критериям включения, одобрение дизайна исследования локальным этическим комитетом.

Критерии соответствия

Критериями включения являлся возраст ≥18 лет, проведенное радикальное хирургическое лечение и последующая РИТ, гистологически верифицированный ДРЩЖ, наличие полных клинико-анамнестических параметров

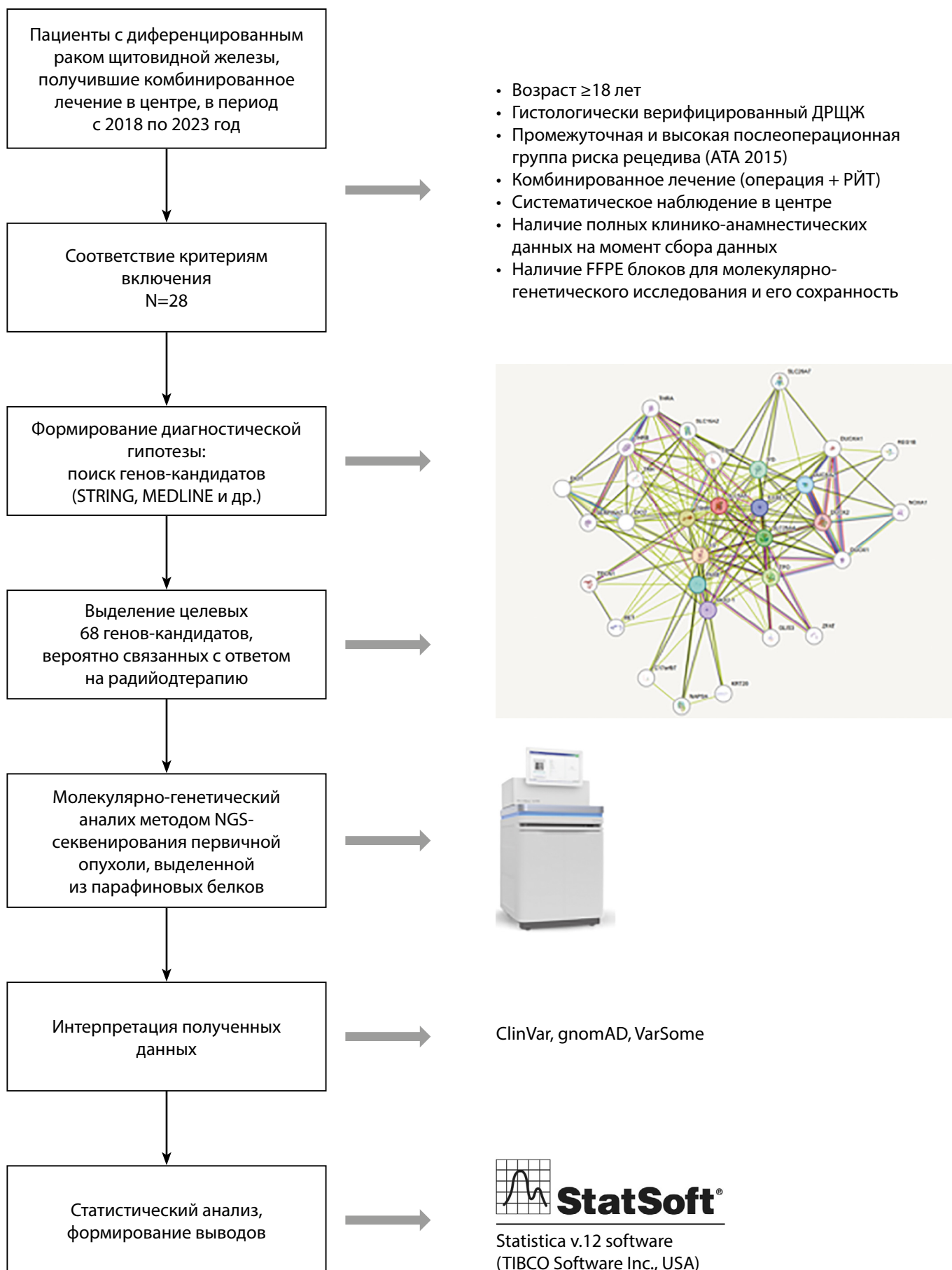


Рисунок 1. Дизайн исследования.

на момент среза данных, материал для молекулярно-генетического исследования, период наблюдения более 10–12 месяцев.

Описание методологии исследования

Молекулярно-генетический анализ

Молекулярно-генетическое исследование проведено на образцах первичной опухоли, отобранных из архивных парафиновых блоков.

Геномную ДНК экстрагировали из образцов FFPE с использованием набора HiPure FFPE DNA Kit (Magen, Китай) в соответствии с инструкциями производителя. Качество ДНК оценивали спектрофотометрически на приборе NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, США) по соотношениям A260/A280 и A260/A230, а также определяли концентрацию ДНК. Целостность ДНК дополнительно анализировали с использованием системы Agilent 4150 TapeStation.

Библиотеки для секвенирования готовили с помощью набора KAPA HyperPlus Kit (Roche) согласно протоколу производителя. Уникальные индексы (8-нуклеотидные) добавляли на этапе ПЦР до гибридизационного обогащения с использованием KAPA UDI Primers (Roche). Обогащение экзона выполняли с использованием панели VAHTS Target Capture Core Exome Panel (Vazyme). После обогащения концентрацию библиотек измеряли с помощью набора Equalbit 1x dsDNA HS Assay Kit (Vazyme), а распределение фрагментов по длине оценивали с использованием системы Agilent 4150 TapeStation.

Секвенирование проводили на платформе Illumina NovaSeq 6000 с использованием набора реагентов NovaSeq 6000 S4 Reagent Kit v1.5 (300 циклов). Выполнялось парное секвенирование с длиной прочтения 2x150 п.о. в соответствии с инструкциями производителя.

Целевые гены-кандидаты, связанные с регуляцией натрий-иодидного симпортера и ответом на радиойодтерапию, были отобраны на основе литературных источников баз данных PubMed, MEDLINE, e-Library, доступные на русском и английском языках, в полноразмерной версии, данных базы STRING. Исходно поиск проводился по основному белку — SLC5A5 в общедоступной базе данных STRING, режим поиска — STRING interaction network; были проанализированы сопряженные с SLC5A5 гены на уровне первого, второго и третьего порядка взаимодействий; дополнительно проанализирована возможная взаимосвязь с каждым SLC5A5-сопряженным геном на уровне первого порядка. Поиск роли и функциональной активности выделенных генов проводился на основании литературных источников баз данных PubMed, MEDLINE, e-Library, в ходе поиска выделены дополнительные гены-кандидаты, наиболее вероятно сопряженные с работой натрий-иодидного симпортера, имеющие потенциальное влияние на ответ опухоли на внутритканевое облучение.

Всего выделено 68 генов-кандидатов, из которых обнаружено в блоках 51. Интерпретация выявленных мутаций с оценкой потенциальной патогенности выполнена при помощи баз данных ClinVar, gnomAD, VarSome. Все выявленные варианты были классифицированы с раз-

делением на патогенные/вероятно патогенные (P/LP), варианты неопределённого значения (VUS), а также «доброкачественные» (B) и «вероятно-доброкачественные» (LB) варианты, согласно критериям ACMG. Последние (B и LB) были исключены из финального анализа согласно целям исследования. Основное внимание было уделено патогенным/вероятно патогенным вариантам. Дополнительная оценка патогенности генов-кандидатов с неизвестным значением (VUS), в качестве научной гипотезы их влияния на НИС и ответ на РИТ, была проведена на основе литературных источников вышеперечисленных баз данных.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» МЗ РФ, выписка из протокола №16 заседания локального этического комитета от 13.09.2023 г. Заключение: научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики.

Статистический анализ

С целью обеспечения статистической корректности анализа при ограниченном размере выборки было решено объединить клинические исходы в укрупненные категории. Так, в группу «относительно благоприятных» исходов включались пациенты с ремиссией, а также пациенты без признаков клинического прогрессирования на протяжении всего периода наблюдения, включая случаи неопределенного ответа и частичного ответа при M1, что соответствует клинической практике интерпретации стабильного течения заболевания.

Описательная статистика качественных данных (номинальные и порядковые: пол, объем операции, стадия TNM, гистотип, группа риска, исход лечения и т.д.) представлены в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Сравнение независимых групп по качественным признакам проводилось с использованием точного двустороннего критерия Фишера для таблиц 2x2 и критерия Фримана-Холтона для таблиц большей размерности. Количественные данные, такие как возраст, размер опухоли, кумулятивная активность I-131, количество мутаций, описаны с использованием медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]), в некоторых случаях использовались также минимальное и максимальное значения (Min; Max). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляционной связи между количественными признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов анализа статистическую значимость различий определяли при $p < 0,05$. Для минимизации вероятности ложноположительных результатов, связанной с проведением множественных статистических сравнений, была применена поправка Бонферрони (p_0), после чего значения p в диапазоне между рассчитанным p_0 и $0,05$ интерпретировались как статистическая тенденция. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Statistica v. 12 (TIBCO Software Inc., США). Описательная характеристика выборки перечислена в таблице 3.

Таблица 3. Описательная характеристика выборки

Признак		N	Me [Q1; Q3]/ n (%)
пол	Мужской	28	6 (21%)
	Женский		22 (79%)
возраст на момент постановки диагноза, лет		28	41,5 [31; 53,5]
объем операции	TЭ	28	5 (18%)
	T+Ц		4 (14%)
	T+Ц+Б		19 (68%)
T	T1a	28	1 (4%)
	T1b		4 (14%)
	T2		6 (21%)
	T3a		6 (21%)
	T3b		4 (14%)
	T4a		7 (25%)
мультифокальность, m		28	8 (29%)
Размер опухоли, см		28	2,75 [2,0; 4,2]
N	N0	8	3 (11%)
	N1a		3 (11%)
	N1b		22 (79%)
Размер метастаза в л/у, см		24	2,15 [1,05; 3,4]
M	M0	28	16 (57%)
	M1		8 (29%)
	Mx		4 (14%)
локус M, 1-pul, 2- pul+oss	pul	8	7 (87,5%)
	pul+oss		1 (12,5%)
размер, мм (наибольшего метастаза)		7	5 [3; 11]
Гистологический подтип	Классический	28	18 (64%)
	Высококлеточный		1 (4%)
	Смешанный		3 (11%)
	Диффузно-склерозирующий		1 (4%)
	Фолликулярный		1 (4%)
	High-grade		1 (4%)
	Широкоинвазивный фолликулярный вариант		1 (4%)
	Низко-дифференцированный		1 (4%)
Солидный	1 (4%)		
АИТ		28	13 (46%)
группа риска	Промежуточная	28	7 (25%)
	Высокая		21 (75%)
Кол-во курсов РИТ	1	28	19 (68%)
	2		7 (25%)
	3		2 (7%)
МБк суммарно		28	4250 [3770; 8873,5]
операция ввиду рецидива	0	28	17 (61%)
	1		9 (32%)
	2		1 (4%)
	3		1 (4%)
РЙР		28	2 (7%)

Продолжение таблицы 3

Признак		N	Me [Q1; Q3]/ n (%)
критерий РЙР	Очаги не копят на 1-й РЙТ	2	1 (50%)
	Кумулятивная активность >22,2 ГБк		1 (50%)
Исход заболевания на момент сбора информации	R	28	13 (46%)
	IR		3 (11%)
	PD		6 (21%)
	PR		2 (7%)
	BR		4 (14%)
статус по очагам (детализация только для PD)	SD	6	5 (83%)
	PR		1 (17%)
Время наблюдения, мес		28	22,5 [16; 62]
Мутационная нагрузка (количество мутаций)		28	4,5 [3; 8] Min: 1; Max: 22

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 28 пациентов, из которых большинство составили женщины — 22 пациента (79%), мужчины — 6 (21%); медиана возраста на момент постановки диагноза — 41,5 года [31; 53,5]. Согласно критериям динамической стратификации ATA, 25% пациентов отнесены к промежуточной группе, 75% — к высокой группе риска. Медиана длительности наблюдения составила 22,5 месяцев [16; 62].

По объему хирургического лечения: в 68% случаев была выполнена расширенная операция в объеме тиреоидэктомии с центральной и боковой шейной лимфодиссекцией (Т+Ц+Б). Только у 18% пациентов выполнена тиреоидэктомия без лимфодиссекции (ТЭ), и у 14% — тиреоидэктомия с центральной диссекцией (Т+Ц). Распределение пациентов по размерам и инвазии опухоли было следующим: T1a — 1 пациент (4%), T1b — 4 (14%), T2 — 6 (21%), T3a — 6 (21%), T3b — 4 (14%), T4a — 7 (25%). Таким образом, у большинства пациентов (60%) имелись признаки микро или макроскопической экстратиреоидной инвазии (T3–T4), пациенты с опухолью <2 см были в меньшинстве. Медиана максимального диаметра опухоли составила 2,75 см [2,0; 4,2]. Мультифокальный рост опухоли выявлен у 8 пациентов (29%).

Наиболее распространенным гистотипом являлся классический вариант папиллярного рака (С) — 64% (18 пациентов). Реже встречались другие варианты: смешанный тип С+ТС (классический + высококлеточный) — 11%, высококлеточный (ТС), диффузно-склерозирующий (DSV), фолликулярный (FV), high-grade карцинома (HG), инвазивно-фолликулярный (IFV), низкодифференцированный (PDTC), солидный (S) — по 4%.

У подавляющего большинства пациентов (75%) выявлено поражение боковых лимфатических узлов шеи (N1b), в 11% случаев — центральных лимфоузлов (N1a) и только у 14% — не выявлено лимфогенных метастазов (N0). Медиана размера метастаза лимфатического узла составила 2,15 см [1,05; 3,4].

В 15 случаях (54%) не было выявлено отдаленных метастазов (M0), в 9 случаях (32%) клинически подтверждены отдаленные метастазы (M1), у 4 (14%) стадия оставалась неуточненной (Mx), но были биохимические

признаки (повышенный уровень ТГ или АТ к ТГ) наличия отдаленных метастазов без уточненной локализации. Основной локализацией метастазов были легкие (pul) — 87,5% от всех случаев сM1. В одном случае (12,5%) метастатическое поражение сочеталось с поражением костей (pul+oss). Медиана размера наибольшего отдаленного метастаза (n=8) составила 5 мм [3; 11]. Признаки РЙР были установлены у 2 из 9 пациентов (22%).

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) в анамнезе или по данным морфологического исследования был подтвержден у 13 пациентов (46%).

Не было выявлено статистически значимого влияния АИТ на клинический исход ($p=0,309$). Частота благоприятных исходов (R) была схожей в обеих группах: 46% при наличии АИТ и 47% при его отсутствии. У пациентов с АИТ наблюдалась более высокая медиана кумулятивной дозы 131I (4800 МБк против 4100 МБк), однако различие статистически незначимо ($p=0,782$), вероятно, ввиду недостаточного объема выборки; также не отмечено существенного влияния АИТ на частоту повторных операций ($p=1,000$). Несмотря на тенденцию к большей частоте мультифокальности при наличии АИТ (38% против 20%), статистически значимой связи не выявлено ($p=0,410$).

В отношении исходов лечения: благоприятный ответ в виде ремиссии (R) достигнут у 13 пациентов (46%), биохимический неполный ответ (BR) — у 4 (14%), структурный рецидив / персистирующее заболевание со стабильным течением (пациенты с M1) (PD) — у 6 (21%), частичный ответ (PR в случае сM1) — у 2 (7%), неопределенный ответ (IR) — у 3 (11%).

Пациенты с отдаленными метастазами в большинстве случаев не прогрессировали и имели стабильное течение.

Для удобства статистического подсчета некоторые группы были объединены в 2 категории: неблагоприятные по исходу (биохимический и структурный рецидив: BR + PD), и относительно-благоприятные (ремиссия + неопределенный ответ + частичный ответ по RECIST в случае отдаленных метастазов). Критериями относительно-благоприятных случаев, включая группу с неопределенным ответом, являлось отсутствие явного прогрессирования (стойкая стабилизация заболевания) за весь период наблюдения.

Мутационная нагрузка

В ходе обзорной работы было выделено 68 генов-кандидатов, связанных с регуляцией натрий-йодного симпортера — как предикторы ответа на радиоiodотерапию в группе промежуточного и высокого риска рецидива ДРЦЖ. Среди них: *AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ARF4, AXL, BRAF, COL5A1, CRABP2, CREB3L1, CTNNB1, CYP26A1, DAPK1, DUOX2, DUOXA2, ERBB2, ERBB3, ESRRG, FOXE1, FOXP3, GLI1, GLIS3, ERBB3, HIF1A, HORMAD2, HOXA1, IDH1, IYD, KCNQ1, KCNE2, KIT, MEG3, MIR106A, MIR146B, MIR875, MTOR, NKX2-1, NOTCH3, PAX8, PTTG1IP, PDGFRA, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, PIGU, PPARG, PTEN, PTTG1, RAC1, RASSF1, RASSF1A, RET, SLC26A4, SLC26A7, SLC5A5, SLC6A9, SLC5A8, SMAD3, TFAP2A, TG, TGFB1, TGFB2, TGFB3, TMSB4X, TP53, TPO, TSHR, USF1*. В блоках целевой группы пациентов выделены все гены, кроме: *ARF4, CREB3L1, CRABP2, MEG3, MIR106A, MIR146B, MIR875, PPARG, PTTG1, RASSF1, RASSF1A, SLC6A9, TFAP2A, TGFB3, TMSB4X, TP53, HIF1A*.

Для оценки влияния количества соматических мутаций на прогноз заболевания был проведен анализ распределения мутационной нагрузки в зависимости от типа клинического исхода.

Наибольшая медианная мутационная нагрузка была зафиксирована у пациентов с благоприятным исходом (R): 6 мутаций [4; 9], при этом максимальное значение достигало 20 мутаций. У пациентов с прогрессирующим заболеванием (PD) медиана составила 4 [2; 5], максимум — 12 мутаций. Минимальная мутационная активность наблюдалась при неопределенном ответе (IR): 2–4 мутации.

Различие в мутационной нагрузке между группами с благоприятным и условно-неблагоприятным исходом оказалось статистически незначимым ($p=0,755$), что может свидетельствовать о низкой прогностической значимости количественной мутационной нагрузки текущей панели генов в изолированном виде. Данные в некотором роде коррелируют с литературными, где общий уровень tumor-mutational burden (TMB) не имеет прямой связи с агрессивным течением ДРЦЖ, в отличие от применимости параметра, например, в случаях меланомы или рака легкого [8–10].

Анализ показал кластеризацию отдельных мутаций в определенных клинических группах, включая варианты *BRAF, PIGU, PTEN* и *TG* в группе неопределенного ответа. При этом некоторые выявленные варианты, такие как *PTEN, TG*, вероятно, являются «пассажирскими» мутациями или полиморфизмами без значимого функционального вклада в онкогенез, что может объяснять их случайное обнаружение в случаях с благоприятным исходом.

В группе биохимического и структурного рецидива — *AKT1, ALK, AXL, BRAF, COL5A1, CTNNB1, CYP26A1, DAPK1, DUOX2, ERBB2, ERBB3, ESRRG, FOXE1, FOXP3, GLI1, GLIS3, HORMAD2, HIF1A, IDH1, IYD, KCNQ1, KIT, MTOR, NKX2-1, NOTCH3, PAX8, PDGFRA, PIGU, PIK3CB, PTEN, RET, SLC26A4, SLC26A7, SLC5A5, SLC5A8, SMAD3, TGFB3, TG, TPO, TSHR*.

Однако статистически значимых различий между группами и мутационной нагрузкой не было.

В группе РИР (пациент №16, №26) встречались мутации в генах *BRAF, COL5A1, CTNNB1, DUOX2, PTEN* и *AKT1, ALK, DUOX2, ERBB2, GLI1, HORMAD2, IYD, NOTCH3, SLC5A8, SMAD3, PTEN, TSHR* соответственно.

Достоверное различие установлено при сравнении отдаленного метастазирования. В группе с BR+PD метастазы были в 50% случаев против 22% в группе IR+R+PR; при этом статус Mx (неопределенный) выявлялся только в группе с условно-неблагоприятным исходом. Различие достигло высокой статистической значимости ($p<0,001$), что подчеркивает прогностическое значение факта отдаленного метастазирования на прогноз течения заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем пилотном поисковом ретроспективном исследовании мы проанализировали молекулярно-генетический профиль 28 пациентов с ДРЦЖ промежуточной и высокой послеоперационной групп риска рецидива и сопоставили полученные генетические данные с клиническими исходами после комбинированного лечения.

Среди выделенных 68 генов-кандидатов в ходе исследования были обнаружены 51, из них — наиболее часто встречающимися были мутации в генах *BRAF, PTEN, PIGU* и *TG*; при этом *PTEN* и *TG* чаще встречались в опухолях пациентов, достигших ремиссии.

Ряд генов, выделенных в группах с резистентностью к РИТ, по данным отдельных исследований, вовлечены в регуляцию экспрессии и функциональной активности натрий-йодного симпортера и иных тиреоид-специфичных генов, ответственных за дифференцировку опухоли. Вероятно, их сочетанное выявление в конкретной когорте пациентов может играть роль в отношении прогноза заболевания, однако для однозначного утверждения требуется проведения более крупных исследований на большей выборке, с прицельной диагностикой выделенных генов-кандидатов. В отношении некоторых из верифицированных генов имеются работы о применении таргетных препаратов / наночастиц / CAR-T терапии, направленных на лечение ДРЦЖ, резистентного к стандартной схеме терапии. Более подробно интерпретация генов, выявленных в РИР-случаях, представлена в таблице 4.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что количественная «мутационная нагрузка» (число соматических вариантов в пределах исследуемой панели) не показала статистически значимой ассоциации с клиническими исходами в рамках имеющейся выборки. На данном этапе нельзя однозначно утверждать о наличии мутаций с прогностическим значением и несмотря на то, что большинство из них относились к мутациям с неопределенным значением (с англ. variant of uncertain significance — VUS), каждая из них по-отдельности может косвенно объяснить вклад в биологию резистентности опухоли, однако ряд из них требует дальнейшего молекулярного анализа на расширенной выборке.

В нашей работе было также акцентировано внимание на наличие фонового аутоиммунного тиреоидита, учитывая неоднозначные исследовательские данные о его роли в прогнозировании течения ДРЦЖ. По данным метаанализа 2024 г., сопутствующий хронологический лимфоцитарный воспалительный процесс зачастую ассоциируется с более благоприятной прогностической картиной в ДРЦЖ, что может частично объясняться более ранней диагностикой у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [36]. В нашей

Таблица 4. Обзор генов-кандидатов, участвующих в регуляции НИС, выявленных в резистентных случаях ДРЩЖ

Ген	Значимость в отношении ответа на терапию, накопление 131-И и РЙР	Источник
<i>BRAF</i>	Действие <i>BRAF</i> опосредуется активацией MAPK-сигнального пути, который отвечает за передачу сигналов с экстрацеллюлярного матрикса в интрацеллюлярное пространство, отвечая за дифференцировку тиреоцита. Его гиперактивация связана с подавлением экспрессии НИС, нарушением его транслокации на базолатеральную мембрану, развитием РЙР. Применение <i>BRAF</i> -ингибиторов может приводить к редифференцировке опухоли	[11–13]
<i>PTEN / PI3K–AKT / AKT1</i>	Сигнальный каскад PI3K/Akt/mTOR играет ключевую роль в модуляции функциональной активности натрий-йодного симпортера (NIS, SLC5A5), регулируя процессы его гликозилирования и транслокации в плазматическую мембрану. При избытке экзогенного йода (I ⁻) активация данного пути приводит к подавлению экспрессии и функциональной активности NIS через стимуляцию инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). В то же время ингибирование PI3K/Akt/mTOR может способствовать посттрансляционной активации синтеза NIS. PTEN является положительным регулятором экспрессии НИС, потеря его функции может потенцировать активацию каскадных путей PI3K/AKT	[14–16]
<i>DUOX2</i>	<i>DUOX2</i> необходим для образования H ₂ O ₂ и стабильной органификации иона йода; его инактивация вызывает дефекты органификации (конгенит. гипотиреоз) и теоретически может приводить к эффлюксу I ⁻ из клетки, нарушению его удержания, что может снижать эффективность РЙТ	[17, 18]
<i>CTNNB1 (β-catenin / Wnt)</i>	β-катенин, независимо от классического Wnt-сигнального пути, напрямую воздействует на транскрипционный фактор НИС — PAX8, и регулирует экспрессию генов НИС, приводя к дедифференцировке клеток. Кроме того, β-катенин может активироваться через белок, индуцированный гипоксией (HIF1α). Этот механизм нарушает правильное встраивание НИС в плазматическую мембрану, препятствуя функциональному захвату йода клетками. Подавление экспрессии β-катенина, как было показано в экспериментах, способствует восстановлению мембранной локализации НИС и может потенцировать эффективность РЙТ	[19, 20]
<i>COL5A1</i>	<i>COL5A1</i> (коллаген V) оказывает влияние на микроокружение опухоли через ремоделирование внеклеточного матрикса; в ряде «омикс»-исследований и анализов экспрессии <i>COL5A1</i> , его гиперэкспрессия ассоциировалась с более частым метастазированием, худшим прогнозом и склонностью к инвазии и миграции опухолевых клеток. Действие, вероятно, связано через активацию TGF-β-сигнального пути	[21, 22]
<i>ALK</i>	<i>ALK</i> является тирозинкиназой, усиливающей сигналинг следующих патогенных путей: MAPK, JAK/STAT3, PI3K/AKT/mTOR), что приводит к снижению экспрессии генов, ответственных за дифференцировку тиреоидных клеток и транспорт I ⁻ , включая <i>SLC5A5</i> , <i>FOXE1</i> , <i>DIO1</i> , <i>DUOX1/2</i> , <i>DUOXA2</i> , <i>GLIS3</i> , <i>SLC5A8</i> , и <i>TG</i> ; экспрессия <i>ALK</i> чаще отмечалась в опухолях с агрессивным течением	[23, 24]
<i>ERBB2 (HER2)</i>	В исследованиях повышенная экспрессия <i>ERBB2</i> была связана с нарушением метаболизма йода, пролиферацией, метастазированием, ангиогенезом и лекарственной устойчивостью; преимущественно через активацию HER2/MAPK-сигнальных каскадов	[25, 26]
<i>GLI1 (Hedgehog pathway)</i>	GLI family zinc finger 1 (GLI1) - выступает основным фактором транскрипции Sonic Hedgehog — сигнального пути. Его экспрессия была ассоциирована с экстраклеточной инвазией и метастазированием в лимфатические узлы. Нокдаун GLI1 способствовал увеличению эндогенной экспрессии НИС и его встраивания в мембрану, что повышало способность клеток поглощать йод. Таргетная терапия GLI1 стимулировала редифференцировку ранее йод-негативных опухолей ДРЩЖ	[27]
<i>SMAD3 / TGF-β</i>	Трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) — белок из представителей цитокинов, участвующих в дифференцировке, пролиферации и иммунном ответе клеток. Полагается, что он может оказывать репрессорное действие на экспрессию тиреоид-специфических генов (НИС, ТГ, ТПО)	[28, 29]

Ген	Значимость в отношении ответа на терапию, накопление 131-И и РЙР	Источник
<i>SLC5A8</i>	<i>SLC5A8</i> является Na ⁺ -зависимым переносчиком короткоцепочечных жирных кислот; его влияние на транспортировку I ⁻ не установлено; однако, по данным нескольких работ, наличие <i>SLC5A8</i> чаще встречалось в BRAF-мутированных опухолях, а гиперметилирование гена коррелировало с более высоким уровнем ТГ (>40 нг/мл), ФРЩЖ, и более частыми рецидивами	[30, 31]
<i>HORMAD2</i>	Метилирование гена <i>HORMAD2</i> , вероятно, связано со снижением дифференцировки опухоли и/или ее агрессивностью	[32, 33]
<i>IYD</i> (iodotyrosine deiodinase)	<i>IYD</i> вовлечен в биосинтез гормонов щитовидной железы, в том числе в рециркуляции йода; нарушения его функции теоретически влияют на метаболизм йода и время его внутриклеточного удержания тиреоцитом; косвенно может служить о степени дифференцировки клетки	[34]
<i>TSHR</i>	Роль <i>TSHR</i> связана с потенцированием захвата I ⁻ тиреоцитом. Таргетное воздействие на рТТГ потенциально может приводить к сенситизации к РЙТ и быть следующей терапевтической опцией при резистентных к стандартному лечению случаях.	[35]

когорте прямой значимой связи между АИТ и клиническим исходом не выявлено, однако наблюдаемое перераспределение случаев в сторону более благоприятных исходов среди пациентов с АИТ согласуется с опубликованными научными обзорами.

Наличие АИТ в случаях комбинированного лечения, по данным некоторых работ, может ухудшать захват йода тиреоцитом ввиду сниженной экспрессии тиреоид-специфических генов. Клинически это приводит к более высокой кумулятивной дозе 131I и большим количеством курсов РЙТ [38]. В нашей работе наблюдалась более высокая медиана кумулятивной дозы 131I, что коррелирует с работой Albano D. и др., однако различие статистически незначимо.

Несмотря на то, что роль мутации в гене *BRAFV600E* при папиллярном раке щитовидной железы хорошо документирована, на сегодняшний день сохраняется дискуссия в отношении ее клинической применимости. В некоторых работах мутация ассоциируется с активацией MAPK-пути, повышенной агрессивностью в ряде серий и ухудшением накопления 131I и эффективности лечения радиоактивным йодом у некоторых пациентов. С другой стороны, наличие мутации открывает возможности для дифференцировки опухоли и не вносит вклад в повышение риска рецидива/прогрессирования заболевания, сохраняя значимость больше на клеточном, чем на клиническом уровне. Исследование подтверждает, что фактическое наличие мутации не всегда эквивалентно функциональной инактивации гена.

Основное ограничение нашего исследования — это небольшой размер выборки ввиду редкости выбранной когорты (в особенности высокая группа риска рецидива, в том числе РЙР формы), технические сложности (трудоемкость и затратность выполнения NGS-секвенирования) и ограниченное количество публикаций по найденным мутациям, а также отсутствие сравнения с группой низкого риска. Из соображений «компенсации» недостающей группы контроля, мы также отобрали пациентов с достижением ремиссии, что может приравниваться к группе низкого риска согласно понятиям динамической стратификации [39].

Кроме того, исследование ограничивает относительно непродолжительный период наблюдения, тем не менее,

адекватный для оценки непосредственных исходов радиойодтерапии, что согласуется с данными литературы [39].

Отдельно следует обсудить влияние сочетаний молекулярных маркеров и клинических факторов. В нашем анализе наличие отдаленных метастазов (M1) оставалось сильным предиктором неблагоприятного исхода — это согласуется с общепринятой клинической практикой и литературными данными. Большая часть из этой когорты больных не достигает полного ответа на лечение, несмотря на проведение РЙТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа показывает, что при использовании выбранной нами таргет-панели абсолютное число выявленных соматических вариантов мутаций на данной когорте не являлось статистически значимым прогностическим маркером клинического исхода заболевания. Вместе с тем отдельные драйверные мутации остаются релевантными для понимания биологии заболевания, перспективы выбора терапии и дальнейших исследований. В дополнение к повсеместно принятой в клинической практике диагностики опухоли на мутацию в гене *BRAF*, в качестве прогноза в группах промежуточного и высокого риска рецидива ДРЩЖ целесообразно внести вклад в изучение таргет-панелей генов, ассоциированных с ответом на РЙТ. С целью дополнения уже существующих маркеров неблагоприятного прогноза, таких как TP53, TERT, *BRAF*, RAS-мутации и их сочетание, для комплексной оценки и прогноза течения заболевания, поиска дополнительных терапевтических опций целесообразно расширение поиска генов-кандидатов, включая исследованных в данной работе. Отдельного внимания могут потребовать гены, выделенные в РЙР группе: *BRAF*, *COL5A1*, *CTNNB1*, *DUOX2*, *AKT1*, *ALK*, *DUOX2*, *ERBB2*, *GLI1*, *HORMAD2*, *IYD*, *NOTCH3*, *SLC5A8*, *SMAD3*, *TSHR*.

Практическое значение использования панели генов может быть диагностический поиск на предмет новой молекулярно-обоснованной таргетной терапии. Данный подход является более приоритетным в отношении неспецифической терапии, направленной на ингибирование факторов ангиогенеза (мультикиназные ингибиторы). Приоритет агностической терапии отражен

в обновленных рекомендациях АТА 2025 г., что делает данное направление актуальным.

Для получения клинически воспроизводимых маркеров прогноза и ответа на РИТ, а также развития персонализированного подхода в лечении, необходимы более широкие геномные исследования, включая использование омиксных технологий и транскриптомного анализа в отношении выявленных в ходе работы генов на большей выборке пациентов.

Стоит отметить, что данная работа является промежуточным шагом в фундаментальном изучении молекулярных механизмов радиойодрезистентности, в первую очередь в группе пациентов высокого риска рецидива, а текущие данные следует интерпретировать с осторожностью ввиду вышеупомянутых ограничений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания «Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы, как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики» (№ НИОКТР 123021300097-0).

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74:2913-21. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Overall Survival of Papillary Thyroid Carcinoma Patients: A Single-Institution Long-Term Follow-Up of 5897 Patients. *World J Surg.* 2018;42:615-22. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4479-z>
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- do Prado Padovani R, Duarte FB, Nascimento C. Current practice in intermediate risk differentiated thyroid cancer – a review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024;25:95-108. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09852-y>
- Alzahrani AS. Clinical use of Molecular Data in Thyroid Nodules and Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(11):2759-2771. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad282>
- Calafato G, Di Paola FJ, De Leo A, et al. Somatic genetic alterations in the development and progression in thyroid tumors of follicular cells. *Eur Thyroid J.* 2025;14(5):e250104. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-25-0104>
- Ghossein RA, Scholfield DW, Qin H, Shaha AR, Ganly I, Xu B. High-Grade Papillary Thyroid Carcinoma, Diffuse Sclerosing Subtype: A Series of 18 Cases Detailing the Pathologic Features, Potential for Misdiagnosis, and Aggressive Clinical Behavior. *Am J Surg Pathol.* 2025;49(5):481-489. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002371>
- Shao C, Li G, Huang L, et al. Prevalence of High Tumor Mutational Burden and Association With Survival in Patients With Less Common Solid Tumors. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2025109. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25109>
- Valero C, Lee M, Hoen D, et al. The association between tumor mutational burden and prognosis is dependent on treatment context. *Nat Genet.* 2021;53(1):11-15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00752-4>
- Chen Z, Wang W, Xu J, et al. Tumor mutation burden-assisted risk stratification for papillary thyroid cancer. *Endocrine.* 2022;78(2):296-305. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03154-0>
- Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics.* 2021;11(13):6251-6277. doi: <https://doi.org/10.7150/thno.57689>
- Gupta SC, Kim JH, Prasad S, Aggarwal BB. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29(3):405-34. doi: <https://doi.org/10.1007/s10555-010-9235-2>
- Jafri S, Yaqub A. Redifferentiation of BRAF V600E-Mutated Radioiodine Refractory Metastatic Papillary Thyroid Cancer After Treatment With Dabrafenib and Trametinib. *Cureus.* 2021;13(8):e17488. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.17488>
- Kogai T, Sajid-Crockett S, Newmarch LS, Liu YY, Brent GA. Phosphoinositide-3-kinase inhibition induces sodium/iodide symporter expression in rat thyroid cells and human papillary thyroid cancer cells [published correction appears in *J Endocrinol.* 2008 Dec;199(3):500]. *J Endocrinol.* 2008;199(2):243-252. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-08-033>
- Feng F, Yehia L, Ni Y, Chang YS, Jhiang SM, Eng C. A Nonpump Function of Sodium Iodide Symporter in Thyroid Cancer via Cross-talk with PTEN Signaling. *Cancer Res.* 2018;78(21):6121-6133. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1954>
- Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers (Basel).* 2019;11(9):1382. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11091382>
- Hingorani M, Spitzweg C, Vassaux G, et al. The biology of the sodium iodide symporter and its potential for targeted gene delivery. *Curr Cancer Drug Targets.* 2010;10(2):242-267. doi: <https://doi.org/10.2174/156800910791054194>
- Baz-Redón N, Antolín M, Clemente M, et al. Patients with Thyroid Dysmorphogenesis and *DUOX2* Variants: Molecular and Clinical Description and Genotype-Phenotype Correlation. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8473. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25158473>
- Sastre-Perona A, Santisteban P. Wnt-independent role of β -catenin in thyroid cell proliferation and differentiation. *Mol Endocrinol.* 2014;28(5):681-95. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2013-1377>
- Lan L, Basourakos S, Cui D, Zuo X, Deng W, Huo L, Chen L, Zhang G, Deng L, Shi B, Luo Y. Inhibiting β -catenin expression promotes efficiency of radioiodine treatment in aggressive follicular thyroid cancer cells probably through mediating NIS localization. *Oncol Rep.* 2017;37(1):426-434. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2016.5228>
- Meng K, Hu X, Zheng G, et al. Identification of prognostic biomarkers for papillary thyroid carcinoma by a weighted gene co-expression network analysis. *Cancer Med.* 2022;11(9):2006-2019. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.4602>
- Zhu H, Hu X, Feng S, et al. The Hypoxia-Related Gene *COL5A1* Is a Prognostic and Immunological Biomarker for Multiple Human Tumors. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:6419695. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/6419695>
- Nikitski AV, Condello V, Divakaran SS, Nikiforov YE. Inhibition of ALK-Signaling Overcomes STRN-ALK-Induced Downregulation of the Sodium Iodine Symporter and Restores Radioiodine Uptake in Thyroid Cells. *Thyroid.* 2023;33(4):464-473. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0533>
- Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN, Kaya C, Yip L, et al. Characterization of thyroid cancer driven by known and novel ALK fusions. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(11):803-814. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0325>
- Jin Y, Qiu X, He Z, Wang J, Sa R, Chen L. ERBB2 as a prognostic biomarker correlates with immune infiltrates in papillary thyroid cancer. *Front Genet.* 2022;13:966365. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.966365>

26. Sa R, Liang R, Qiu X, He Z, Liu Z, Chen L. IGF2BP2-dependent activation of ERBB2 signaling contributes to acquired resistance to tyrosine kinase inhibitor in differentiation therapy of radioiodine-refractory papillary thyroid cancer. *Cancer Lett.* 2022;527:10-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.005>
27. Oh JM, Rajendran RL, Gangadaran P, Hong CM, Jeong JH, Lee J, Ahn BC. Targeting GLI1 Transcription Factor for Restoring Iodine Avidity with Redifferentiation in Radioactive-Iodine Refractory Thyroid Cancers. *Cancers (Basel).* 2022;14(7):1782. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14071782>
28. Romitti M, Eski SE, Fonseca BF, Gillotay P, Singh SP, Costagliola S. Single-Cell Trajectory Inference Guided Enhancement of Thyroid Maturation *In Vitro* Using TGF- β Inhibition. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:657195. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.657195>
29. Costamagna E, García B, Santisteban P. The functional interaction between the paired domain transcription factor Pax8 and Smad3 is involved in transforming growth factor- β repression of the sodium/iodide symporter gene. *J Biol Chem.* 2004;279(5):3439-3446. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M307138200>
30. Yang Y, Liao C, Yang Q, Li Y, Tang Y, Xu B. Role of hypermethylated SLC5A8 in follicular thyroid cancer diagnosis and prognosis prediction. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):367. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03240-1>
31. Porra V, Ferraro-Peyret C, Durand C, et al. Silencing of the tumor suppressor gene SLC5A8 is associated with BRAF mutations in classical papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):3028-3035. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1394>
32. Lin Q, Hou S, Guan F, Lin C. HORMAD2 methylation-mediated epigenetic regulation of gene expression in thyroid cancer. *J Cell Mol Med.* 2018;22(10):4640-4652. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13680>
33. Boufraquech M, Nilubol N. Multi-omics Signatures and Translational Potential to Improve Thyroid Cancer Patient Outcome. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):1988. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11121988>
34. McGoron AJ, Garcia JM, Uluvar B, Gulec SA. Thyroid differentiation profile for differentiated thyroid cancer. *Endocr Oncol.* 2025;5(1):e240072. doi: <https://doi.org/10.1530/EO-24-0072>
35. Xu S, Peng Y, Li X, et al. TSHR in thyroid cancer: bridging biological insights to targeted strategies. *Eur Thyroid J.* 2025;14(4):e240369. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-24-0369>
36. Yang I, Yu JM, Chung HS, et al. Hashimoto Thyroiditis and Mortality in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: The National Epidemiologic Survey of Thyroid Cancer in Korea and Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2024;39(1):140-151. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1748>
37. Popławska-Kita A, Telejko B, Siewko K, et al. Decreased Expression of Thyroglobulin and Sodium Iodide Symporter Genes in Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:690704. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/690704>
38. Albano D, Dondi F, Zilioli V, et al. The role of Hashimoto thyroiditis in predicting radioiodine ablation efficacy and prognosis of low to intermediate risk differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med.* 2021;35(10):1089-1099. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01644-1>
39. Cuéllar DI, De Los Reyes A, Llamas-Olier A. Modified dynamic risk stratification system further predicts individual outcome in patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris).* 2023;84(2):242-248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.03.003>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рейнберг Мария Валентиновна**, аспирант [Maria V. Reinberg, MD]; адрес: Россия, 117292, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1632-2197>; eLibrary SPIN: 7959-9623; e-mail: mreinberg911@gmail.com

Слащук Константин Юрьевич, к.м.н. [Konstantin Yu. Slashchuk, MD, Cand. Sci. (Medicine)];

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, Cand. Sci. (Medicine)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru

Першина-Милютин Анастасия Павловна [Anastasiia P. Pershina-Miliutina, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; eLibrary SPIN: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Матросова Алина Антоновна [Alina A. Matrosova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9875-4541>;

eLibrary SPIN: 4590-5935; e-mail: matrosova.alina@endocrincentr.ru

Абдулхабилова Фатима Магомедовна, к.м.н. [Fatima M. Abdulkhabirova, MD, Cand. Sci. (Medicine)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>; eLibrary SPIN: 2462-1115; e-mail: Abdulkhabirova@endocrincentr.ru

Магомедов Хамзат Хаджимурадович [Khamzat K. Magomedov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7243-2091>;

e-mail: hamzat1008@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, Corresponding

Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Medicine), Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>;

eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 10.11.2025. Рукопись одобрена: 13.01.2026. Received: 10.11.2025. Accepted: 13.01.2026.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рейнберг М.В., Слащук К.Ю., Бондаренко Е.В., Першина-Милютин А.П., Матросова А.А., Абдулхабилова Ф.М., Магомедов Х.Х., Трошина Е.А. Молекулярно-генетический профиль пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы промежуточной и высокой послеоперационной группы риска рецидива // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2025. — Т. 21. — №3. — С. 4–15. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12838>

TO CITE THIS ARTICLE:

Reinberg MV, Slashchuk KYu, Bondarenko EV, Pershina-Milyutina AP, Matrosova AA, Abdulkhabirova FM, Magomedov KhKh, Troshina EA. Molecular Genetic Profile of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Belonging to the Intermediate and High Postoperative Risk Groups for Recurrence. *Clinical and experimental thyroidology.* 2025;21(3):4–15. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12838>

ОЦЕНКА ЙОДНОГО СТАТУСА КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЙОНАХ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЙОДА У ЖЕНЩИН



© А.П. Волынкина^{1*}, Е.А. Трошина², Н.П. Маколина², О.В. Самофалова³, Н.В. Бабий⁴, Е.А. Волынкина¹

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

³Министерство здравоохранения Воронежской области, Воронеж, Россия

⁴Центр культуры здоровья, Воронеж, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Обеспечение адекватным потреблением йода кормящих женщин критически важно для развития головного мозга ребенка. ВОЗ относит их к группе высокого риска по развитию йододефицитных заболеваний (ЙДЗ). Ранее нами выявлена лёгкая степень йодного дефицита у беременных в Воронежской области.

ЦЕЛЬ. Оценить тиреоидный статус и уровень потребления йода у кормящих женщин в районах Воронежской области с различным уровнем потребления йода у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одномоментное когортное исследование 100 кормящих женщин (сентябрь–октябрь 2024 г.) включало анкетирование, осмотр, определение тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), селена, цинка в крови, йода в моче (церий-арсенитовый метод) и грудном молоке (масс-спектрометрия), экспресс-анализ соли на йод.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Йодированную соль использовали 17% домохозяйств; регулярно — 16% женщин, препараты йода — 12%, богатые йодом продукты — 9%. Медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) составила 62,9 мкг/л (норма ≥ 100 мкг/л). Медиана йода в грудном молоке — 37,77 мкг/л (норма 100–200 мкг/л). Медиана ТТГ — 1,425 мЕд/л, нарушения функции ЩЖ у 7%, носительство АТ-ТПО у 14%. Уровни селена и цинка — в нижней трети нормы. Установлена умеренная положительная корреляция между йодом в моче и молоке ($\rho = 0,48$; $p = 0,032$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У кормящих женщин Воронежской области выявлен выраженный дефицит йода и критически низкое содержание йода в грудном молоке, что создаёт угрозу когнитивному развитию младенцев. Необходимы системные меры йодной профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женщины; йод; йода недостаточность; щитовидная железа; тиреоидные гормоны; новорожденный; грудное молоко.

EVALUATION OF THE IODINE STATUS IN BREASTFEEDING WOMEN LIVING IN VARIOUS IODINE CONSUMPTION AREAS OF VORONEZH REGION IN WOMEN

© Anna P. Volynkina¹, Ekaterina A. Troshina², Natalya P. Makolina², Olga V. Samofalova³, Natalia V. Babii⁴, Ekaterina A. Volynkina¹

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

²Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

³Ministry of Health of the Voronezh Region, Voronezh, Russia

⁴Health Culture Center, Voronezh, Russia

BACKGROUND: Ensuring adequate iodine intake in lactating women is critically important for infant brain development. The WHO classifies them as a high-risk group for developing iodine deficiency disorders (IDD). Previously, we identified mild iodine deficiency in pregnant women in the Voronezh region.

AIM: To assess the thyroid status and iodine intake levels in lactating women residing in districts of the Voronezh region with varying levels of iodine consumption among women.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional cohort study of 100 lactating women (September–October 2024) included a questionnaire, physical examination, and measurement of thyroid-stimulating hormone (TSH), anti-thyroid peroxidase antibodies (Anti-TPO), selenium, and zinc in blood, urinary iodine (cerium-arsenite method), and breast milk iodine (mass spectrometry), as well as rapid testing of salt for iodine.

RESULTS: Iodized salt was used by 17% of households; 16% of women used it regularly; iodine supplements were taken by 12%; iodine-rich foods were consumed by 9%. The median urinary iodine concentration (mUIC) was 62.9 $\mu\text{g/L}$ (normal ≥ 100 $\mu\text{g/L}$). The median breast milk iodine concentration was 37.77 $\mu\text{g/L}$ (normal 100–200 $\mu\text{g/L}$). The median TSH was 1.425 mIU/L; thyroid dysfunction was found in 7%; Anti-TPO positivity in 14%. Selenium and zinc levels were in the lower tertile of normal. A moderate positive correlation was found between urinary and breast milk iodine ($\rho=0.48$; $p=0.032$).

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



CONCLUSION: Lactating women in the Voronezh region exhibit pronounced iodine deficiency and critically low breast milk iodine content, posing a threat to infant cognitive development. Systemic iodine prophylaxis measures are urgently needed.

KEYWORDS: women; iodine; iodine deficiency; thyroid gland; thyroid hormones; newborn; milk; human.

ОБОСНОВАНИЕ

Йод играет критически важную роль в синтезе тиреоидных гормонов, которые необходимы для нормального формирования структур головного мозга и развития интеллекта [1]. Особую опасность дефицит йода представляет на этапах внутриутробного развития и в раннем детском возрасте, приводя даже в легкой форме к снижению когнитивных способностей, нарушениям психического здоровья и ослаблению физического развития [2–7]. Беременные и кормящие женщины, а также дети до 3 лет отнесены Всемирной организацией здравоохранения к группам риска в связи с повышенной потребностью в йоде в эти периоды, обусловленной физиологическими изменениями в организме матери и необходимостью обеспечения развивающегося ребенка [8, 9, 10, 11, 12]. В случае, если у женщины было достаточное потребление йода до и во время беременности, то, как правило, благодаря адекватным запасам йода в щитовидной железе будущие мамы адаптируются к повышенному «спросу» на тиреоидные гормоны на протяжении беременности. Но в условиях даже легкой йодной недостаточности общие запасы йода в организме быстро снижаются [13].

Младенцы более чувствительны к йодной недостаточности по сравнению с другими возрастными группами, так как у них самые высокие потребности в йоде по отношению к массе тела, а запасы йода в организме минимальны [14]. Целью данного исследования было оценить тиреоидный статус у кормящих женщин, проживающих в районах Воронежской области с различным уровнем потребления йода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и условия проведения

В течение сентября–октября 2024 г. проводилось одномоментное когортное исследование в популяции кормящих женщин. С целью охвата городского и сельского населения обследовано 100 женщин в пяти районах Воронежской области: г. Воронеже — 65 женщин, г. Нововоронеже — 10 женщин, Бобровском районе — 10 женщин, Бутурлиновском районе — 10 женщин, Ольховатском районе — 5 женщин.

Критерии соответствия

Выборка формировалась выборочным способом.

Критериями включения в исследование были: подписанное информированное согласие, женщины 18 лет и старше в лактационный период, проживание в Воронежской области.

Критерии не включения: получение препаратов, которые могут повлиять на результаты исследования (рентгенконтрастные вещества, вводимые при обследованиях за 6 месяцев до исследования, другие препараты, содержащие фармакологические дозы йода выше 1000 мкг), наличие острого заболевания или обострения хронического заболевания.

Описание медицинского вмешательства

Обследование кормящих женщин включало: сбор анамнеза и анкетирование; осмотр врача-эндокринолога (пальпация щитовидной железы, измерение антропометрических показателей (рост, вес)); определение в сыворотке крови уровня тиреотропного гормона, антител к тиреопероксидазе, селена, цинка; определение концентрации йода в моче и в грудном молоке, исследование образцов пищевой соли из их домохозяйств на наличие в них йода.

Приверженность населения методам профилактики ИДЗ оценивалась у участников исследования через анкетирование, существенными вопросами в котором были: употребление йодированной соли, препаратов йода, продуктов, богатых йодом, а также наличие эндокринной патологии и ряда сопутствующих заболеваний, прием препаратов левотироксина или тиреостатических препаратов.

Все участницы однократно сдали порцию дневной мочи (до 12:00) и порцию грудного молока. Содержание йода в моче было определено церий-арсенидовым методом определения. В соответствии с критериями ВОЗ, на основе мКИМ осуществляется оценка потребления йода у кормящих женщин и младенцев [15]: 100 мкг/л и более — адекватное потребление йода, менее 100 мкг/л — недостаточное потребление йода. Концентрация йода в грудном молоке определялась методом высокоэффективной масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Исследования проводились на базе клинико-биохимической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, г. Москва (заведующая лабораторией к.м.н. Л.В. Никанкина, директор чл.-корр. РАН Н.Г. Мокрышева).

Лабораторное исследование сыворотки крови для определения тиреоидного статуса (оценка уровня ТТГ, АТ-ТПО) и для определения содержания микроэлементов (селен, цинк) проведено в клинико-диагностической лаборатории «ИНВИТРО» г. Москва (заведующая Чашихина Елена Вячеславовна). Забор крови на биохимические и гормональные исследования проводился из кубитальной вены строго натощак. Обследование включало анализ сыворотки крови для определения уровня содержания микроэлементов (селен, цинк) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой, гормонов и антител к тиреоидной ткани методами хемилюминесцентного анализа. Референсные значения указаны в таблице 1.

Также осуществлялось исследование образцов пищевой поваренной соли, полученных из домохозяйств, на наличие йода. Оценка проводилась экспресс-методом качественного анализа. Принцип данного метода заключается в визуальной оценке степени изменения окраски раствора крахмала в результате выделения свободного йода из соли после обработки ее тест-раствором.

Таблица 1. Референсные значения лабораторных биохимических и гормональных исследований

Наименование	Референсные значения у кормящих женщин
Селен в сыворотке крови	0,07–0,12 мкг/г
Цинк в сыворотке крови	0,75–1,5 мкг/г
ТТГ	0,4–4,0 мЕд/л
АТ-ТПО	<5,6 Ед/мл

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 от 15.05.2024). Все участники прослушали информацию по проблеме и профилактике йододефицита и на добровольной основе подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Материалы исследования статистически обработаны и проанализированы с применением программ MS Excel 2016 (Microsoft, США), Statistica 13 (StatSoft, США). Качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или процентов от общего количества-частот (%). При описании количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды с расчетом средних арифметических величин (M). Совокупности количественных показателей концентрации йода в биологических образцах описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

По результатам анкетирования сформирована сводка данных об употреблении йодированной соли, рационе питания; анализ данных осуществлялся с использованием программы MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки йодного статуса в исследование было включено 100 женщин (18 лет и старше).

Характеристика когорты исследования: средний возраст составил 31,6 года (медианный интервал возраста — 32 года).

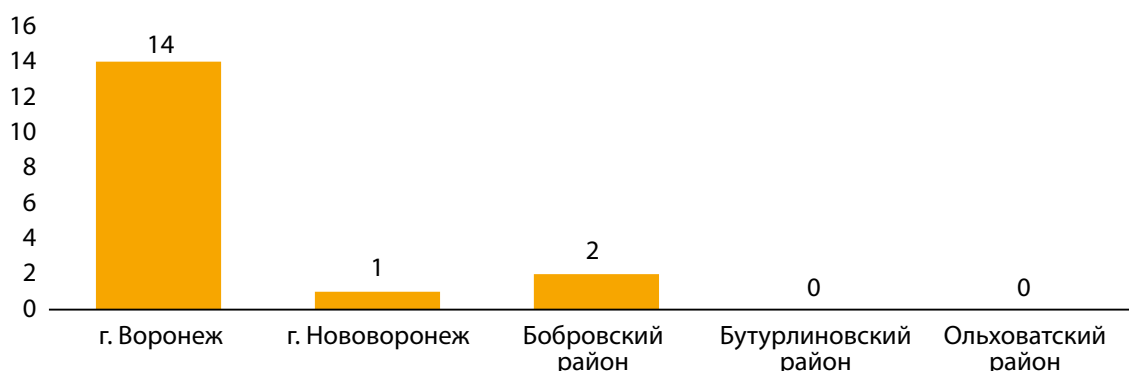


Рисунок 1. Доля положительных результатов исследования проб соли домохозяйств кормящих женщин на содержание йода в разрезе районов Воронежской области, %.

- По данным анамнеза (анкеты обследуемых):
- нарушения углеводного обмена (включая сахарный диабет) у кормящих женщин отсутствовали;
 - прием левотироксина по поводу заболевания щитовидной железы был у 2% женщин (n=2);
 - о наличии вредных факторов труда (токсические производств, ионизирующее облучение) утвердительно ответили 2 женщины (работа в рентген-операционной, работа с дезинфицирующими средствами).

По результатам опроса о регулярном использовании йодированной соли в питании утвердительно ответили 16% (n=16) респондентов. Иные источники йода с пищей (такие, как морепродукты, включая морские водоросли, рыбу) с регулярностью 2 и более раз в неделю употребляют 9% кормящих.

Качественная реакция на наличие йодата калия методом экспресс-анализа была получена в 17% (n=17), из 100 образцов соли, используемых в домохозяйствах кормящих. Распределение доли положительных результатов исследования проб соли на содержание в них йодата калия в разрезе районов Воронежской области представлена на рисунке 1.

Медианная концентрация йода в моче у кормящих составила 62,9 мкг/л в целом по Воронежской области, при этом статистически значимой разницы в значении уровня мКЙМ между жительницами г. Воронежа и районов области выявлено не было (мКЙМ 62,2 и 63,6 мкг/л соответственно). Различия не достоверны.

Анализ рациона питания кормящих женщин (n=100) показал, что:

- в группе женщин, регулярно использующих йодированную соль в питании (n=16), мКЙМ составила 59,15 мкг/л (94% женщин проживают в г. Воронеж), при этом только 2% (n=2) кормящих регулярно используют йодированную соль и получают профилактику препаратами йода;

- регулярно получают препараты йодида калия — 12% (n=12) кормящих, в этой группе женщин мКИМ составляет 62,9 мкг/л, при этом 83% женщин этой группы (n=10) не употребляют йодированную соль;
- 9% кормящих женщин (n=9) не используют йодированную соль, но регулярно (2 и более раз в неделю) употребляют морскую рыбу и морепродукты и/или продукты, обогащенные йодом, в данной группе мКИМ составила 53 мкг/л;
- только 2% (n=2) кормящих регулярно используют йодированную соль и получают профилактику препаратами йода (табл. 2).

Несмотря на разницу в содержании йода в моче между жительницами города и области, статистический анализ не подтвердил, что эта разница является достоверной в рамках данной конкретной выборки.

По результатам анализа лабораторных исследований (ТТГ, АТ-ТПО, цинка и селена) у кормящих женщин были получены следующие данные:

- медиана уровня ТТГ составила 1,425 мЕд/л, что соответствует референсному интервалу (0,4–4 мЕд/л). У 7% кормящих выявлено нарушение функции щитовидной железы (в 3% случаев гипотиреоз, в 4% — тиреотоксикоз), клиническая ситуация требует уточнения;
- повышенный титр АТ-ТПО при сохранении нормальной функции щитовидной железы — «носительство» АТ-ТПО выявлено у 14% (n=14);
- в целом по области медианная концентрация селена составила 0,103 мкг/мл, что соответствует референсному интервалу (0,07–0,12 мкг/мл), сниженный уровень селена (менее 0,07 мкг/мл) был выявлен только у 1% обследованных (n=1), достоверных различий в концентрации селена среди жителей города Воронежа и районов не установлено;
- в целом по области медианная концентрация цинка составила 1,02 мкг/мл, что соответствует референсному интервалу (0,75–1,5 мкг/мл), сниженный уровень цинка (менее 0,75 мкг/мл) был выявлен у 4% обследованных (n=4), медианная концентрация цинка среди жителей районов была несколько ниже по сравнению с жителями города Воронежа, однако статистической значимости эти различия не достигают в условиях данной выборки.

В 100 образцах грудного молока медианная концентрация йода (мКИ, ранее «мКИ») составила 37,77 мкг/л (у жительниц г. Воронежа — 49,06 мкг/л,

у жительниц районов — 26,35 мкг/л, различия статистически не значимы). (табл. 3) Установлена умеренная положительная корреляция между концентрацией йода в моче и грудном молоке ($\rho=0,48$; $p=0,032$).

ОБСУЖДЕНИЯ

По результатам исследования, проведенного в Воронежской области, во всех районах — выявлен крайне низкий уровень употребления йодированной соли в домохозяйствах, составляющий 17% при рекомендованном ВОЗ уровне более 90% [3].

Результаты анализа рациона питания кормящих наглядно демонстрируют низкую приверженность этой когорты к профилактике йодного дефицита путем использования йодированной соли. Употребление йода из других источников пищи (рыба, морепродукты и морские водоросли) также находится на низком уровне — только у 9% кормящих.

По результатам исследования экскреции йода с мочой у кормящих в целом для Воронежской области установлено недостаточное потребление йода в данной когорте (мКИМ — 62,9 мкг/л, при уровне адекватной обеспеченности 100 мкг/л и более), при этом значимой разницы в значении уровня мКИМ между жительницами г. Воронеж и районов области выявлено не было (мКИМ 62,2 и 63,6 мкг/л соответственно) [15].

При анализе рациона питания установлено, что женщины, которые не употребляют йодированную соль и не получают индивидуальную йодную профилактику препаратами йодида калия, а получают йод только из других источников питания (морская рыба, морепродукты и морские водоросли) имели самые низкие показатели йодной обеспеченности (табл. 2).

Полученные данные, согласующиеся с результатами многочисленных исследований, позволяют констатировать, что проблема йододефицитных заболеваний у кормящих женщин в Российской Федерации носит системный и крайне острый характер. Несмотря на глобальные усилия, ВОЗ в 2022 г. отметила отсутствие прогресса в решении проблемы ИД, особо подчеркнув недостаточный йодный статус у беременных и, по аналогии, у кормящих женщин [16].

Референсным значением, указывающим на адекватный статус кормящей женщины, считается уровень йода в молоке от 100 до 200 мкг/л [17]. Достижение этого

Таблица 2. Результаты исследования экскреции йода с мочой и анализа рационов питания кормящих женщин Воронежской области.

Наименование	мКИМ у кормящих, мкг/л
В целом по Воронежской области (n—100), из них:	62,9
жительницы г. Воронежа (n=65)	62,2
жительницы районов области (n=35)	63,6
регулярно употребляют йодированную соль	59,15 (16%)
регулярно получают препараты йодида калия (индивидуальная профилактика)	62,9 (12%)
не употребляют йодированную соль, но регулярно употребляют морскую рыбу и морепродукты и/или продукты, обогащенные йодом	53 (9%)

Таблица 3. Результаты исследования концентрации йода в грудном молоке в сопоставлении с результатами исследования экскреции йода с мочой у кормящих женщин Воронежской области

Наименование	мКЙ в грудном молоке, мкг/л	мКЙМ у кормящих, мкг/л
В целом по Воронежской области (n=100), из них:	37,77	62,9
жители г. Воронеж, (n=65)	49,06	62,2
жители районов области, (n=35)	26,35	63,6
регулярно употребляют йодированную соль (16%, n=16)	40,4	59,15 (16%)
регулярно получают препараты йодида калия (индивидуальная профилактика) (12%, n=12)	29,91	62,9 (12%)

показателя в условиях России представляется маловероятным, поскольку на всей территории страны наблюдается умеренный и легкий йодный дефицит, а от проживания в условиях природного дефицита йода страдает не менее 60% населения [18, 19]. Эта ситуация характерна не только для стран с низким доходом [20], но и для экономически развитых государств [21, 22], к которым относится и РФ [19, 23]. Последствия такого дефицита на популяционном уровне катастрофичны и выражаются в потере 10–15 пунктов IQ [24].

Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), кормящим женщинам для поддержания собственного йодного статуса и обеспечения адекватной концентрации йода в грудном молоке рекомендуется потреблять 250 мкг йода в сутки, что отражено в клинических рекомендациях РАЭ и руководящих документах ВОЗ по профилактике йододефицитных состояний [10, 25].

Основным барьером для решения проблемы в России является отсутствие закона о всеобщем йодировании соли. В то время, как страны Таможенного союза ЕврАзЭС добились впечатляющего прогресса на фоне введения этой меры, в РФ йодированную соль употребляют менее 30% населения. Россия остается в числе 23 стран мира с сохраняющимся йодным дефицитом и отсутствием соответствующего законодательства. Убедительно доказано, что медицинских противопоказаний для использования йодированной соли не существует, а риск передозировки исключен, что делает массовую профилактику доступной и безопасной [26].

В условиях отсутствия эффективной популяционной стратегии и обязательного скрининга функции щитовидной железы у беременных и кормящих [27] ежедневный в обязательный прием дополнительный прием препаратов йода в дозе 200 мкг/сутки, что в сочетании с пищевым поступлением обеспечивает достижение целевой нормы 250 мкг/сутки и является ключевой и необходимой мерой в условиях распространенного йододефицита [10, 25] для защиты когнитивного потенциала детей.

Тем более настораживает ситуация, выявленная по результатам исследования в Воронежской области — недостаточный охват мероприятиями йодной профилактики среди групп риска развития йододефицитных заболеваний, назначаемой врачами-специалистами согласно действующим Клиническим рекомендациям: только 12% кормящих заявили о регулярном приеме йодосодержащих лекарственных препаратов.

Проведенное исследование кормящих женщин позволяет провести сравнение с данными, полученными нами ранее у беременных в том же регионе и в тот же временной период [28]. Несмотря на то, что обе группы относятся к категории высокого риска по развитию йододефицитных заболеваний выявленные паттерны имеют как сходства, так и различия. В обеих когортах зафиксирован неприемлемо низкий уровень использования йодированной соли в домохозяйствах (17%), что значительно ниже рекомендованного ВОЗ порога в >90% [10]. Медианная концентрация йода в моче, свидетельствующая о недостаточном потреблении, также была низкой в обеих группах (62,9 мкг/л у кормящих и 87,35 мкг/л у беременных), хотя у кормящих этот показатель оказался еще ниже, что может отражать истощение запасов йода после беременности [15]. Крайне тревожным является выявленный в настоящем исследовании критически низкий уровень йода в грудном молоке (медиана 37,77 мкг/л), что прямо угрожает когнитивному развитию младенцев. Объединяющим выводом для обеих групп является системный характер проблемы дефицита йода и катастрофически недостаточный охват индивидуальной йодной профилактикой (12% кормящих и 6% беременных регулярно принимали препараты йодида калия).

Выводы

- По результатам исследования в Воронежской области выявлена легкая степень тяжести йодного дефицита. Установлено недостаточное потребление йода у кормящих (мКЙМ у кормящих — 62,9 мкг/л, при уровне адекватной обеспеченности 100 мкг/л и более) [15].
- Выявлен крайне низкий уровень употребления йодированной соли в домохозяйствах (доля положительных результатов — 17% при рекомендованном ВОЗ 90%) [9, 10, 29].
- Определена недостаточная йодная профилактика в группах риска развития йододефицитных заболеваний по результатам анкетирования (только 16% регулярно используют йодированную соль в питании, 9% кормящих регулярно используют другие источники йода с пищей, 12% кормящих принимают препараты йода).
- Установлена низкая экскреция йода с грудным молоком (мКЙ в грудном молоке составляет 37,77 мкг/л),

это свидетельствует, что дети с грудным молоком получают недостаточное количество йода относительно физиологической нормы (суточная потребность в данном элементе для детей до 5 лет составляет 90 мкг) [10].

Таким образом, развитие ЙДЗ у кормящих женщин в Воронежской области является прямым следствием недостаточной йодной профилактики, что требует системных мер на законодательном уровне.

Ограничение исследования

Данное исследование является частью более крупного проекта, по оценке йодного статуса уязвимых групп населения Воронежской области. Хотя сбор данных у беременных и кормящих женщин проводился одновременно по сходному протоколу, принято решение о раздельной публикации результатов в связи с фундаментальными

физиологическими различиями между этими группами, разными критериями оценки достаточности йода (ВОЗ) и особой клинической значимостью каждого из состояний. Мы считаем такой подход методологически оправданным для детального освещения проблемы в каждой из ключевых групп риска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Iodine. Monograph. *Alternative Medicine Review*. 2010;15(3):273-278.
2. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251-1262. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3)
3. Leung AM, Brent GA. Children of mothers with iodine deficiency during pregnancy are more likely to have lower verbal IQ and reading scores at 8-9 years of age. *Evid Based Nurs*. 2014;17(3):86. doi: <https://doi.org/10.1136/eb-2013-101585>
4. Velasco I, Bath SC, Rayman MP. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients*. 2018;10(3):290. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10030290>
5. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*. 2001;77(906):217-220. doi: <https://doi.org/10.1136/pmj.77.906.217>
6. Chittimoju SB, Pearce EN. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):330-338. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000428>
7. Петунина Н.А., Гончарова Е.В. Йодный дефицит при беременности. Осложнения со стороны матери и плода. // *Гинекология*. — 2016. — Т.18. — №3. — С.20–22. [Petunina NA, Goncharova EV. Iodine deficiency during pregnancy. The effects and complications. *Gynecology*. 2016;18(3):20-22 (In Russ.)] Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/yodnyy-defitsit-priberemennosti-oslozhneniya-so-storony-materi-i-ploda>
8. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А. и соавт. Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. Национальный доклад. М., 2006; 1–52. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Troshina EA, et al. Deficit joda — ugroza zdorov'ju i razvitiyu detej Rossii. Puti reshenija problemy. Nacional'nyj doklad. M., 2006; 1–52. (In Russian)].
9. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, UNICEF, and World Health Organization. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: A Guide for Programme Managers*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001;1-55
10. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, UNICEF, and World Health Organization. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: A Guide for Programme Managers*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2007;1-94
11. Lowensohn RI, Stadler DD, Naze C. Current Concepts of Maternal Nutrition. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(7):413-426. doi: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000329>
12. Taylor PN, Vaidya B. Iodine supplementation in pregnancy - is it time?. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(1):10-14. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13065>
13. Niwattisaiwong S, Burman KD, Li-Ng M. Iodine deficiency: Clinical implications. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(3):236-244. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.15053>
14. Dror DK, Allen LH. Iodine in Human Milk: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2018;9(suppl_1):347S-357S. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy020>
15. Zimmermann MB. The Importance of Adequate Iodine during Pregnancy and Infancy. *World Rev Nutr Diet*. 2016; 115:118-124. doi: <https://doi.org/10.1159/000442078>
16. A resolution whith global impact/ The Iodin Blog, IGN May 2023 <https://ign.org/latest/blog/uniting-for-nutrition>
17. Andersson M, Braegger CP. The Role of Iodine for Thyroid Function in Lactating Women and Infants. *Endocr Rev*. 2022;43(3):469-506. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.2021-010>
18. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б., Скальный А.В. Йод-Элам – продукт из ламинарии: применение в борьбе с йоддефицитными заболеваниями: пособие для врачей. СПб.: Нордмедиздат, 2010. [Bespalov VG, Nekrasova VB, Skalny AV. Iodine-Elam – product from kelp: application in the fight against iodine deficiency diseases: a guide for doctors. Saint Petersburg: Nordmedizdat, 2010 (in Russian).]
19. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных микроэлементами пищевых продуктов и йодирования соли. Микроэлементы в медицине. 2015; [VM Kodentsova, OA Vrzhesinskaya, DV Risnik. The analysis of domestic and international policy of food fortification with trace elements and salt iodization] doi: <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2015-16-4-3-20>
20. Keats EC, Neufeld LM, Garrett GS, Mbuya MNN, Bhutta ZA. Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(6):1696-1708. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz023>
21. Panth P, Guerin G, DiMarco NM. A Review of Iodine Status of Women of Reproductive Age in the USA. *Biol Trace Elem Res*. 2019;188(1):208-220. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1606-5>
22. Magri F, Zerbini F, Gaiti M, et al. Poverty and immigration as a barrier to iodine intake and maternal adherence to iodine supplementation. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(4):435-442. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0938-5>
23. Соболева Д.Е., Дора С.В., Каронова Т.Л., Волкова А.Р., Гринева Е.Н. Обеспеченность йодом взрослого населения Санкт-Петербурга. // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2017. — Т.13. — №4. — С23-29 [Soboleva DE, Dora SV, Karonova TL, Volkova AR, Grineva EN. Iodine status of Saint Petersburg adult residents. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(4):23-29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket9478>
24. Engle PL, Black MM, Behrman JR, et al. Strategies to avoid the loss of developmental potential in more than 200 million children in the developing world. *Lancet*. 2007;369(9557):229-242. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60112-3)

25. Дефицит йода и связанные с ним заболевания у взрослых, беременных и детей : клинические рекомендации / Национальная ассоциация эндокринологов [и др.]. — Москва, 2024. — 85 с. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/712_2. [National Association of Endocrinologists, et al. Iodine Deficiency and Related Disorders in Adults, Pregnant Women, and Children: Clinical Guidelines. Moscow; 2024. — 85 p. (In Russ.)]
26. Дедов И.И., Платонова Н.М., Трошина Е.А., Маколина Н.П., Беловалова И.М., Сеньюшкина Е.С., Мельниченко Г.А. Профилактика йододефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т.68. — №3. — С.16-20 [Dedov II, Platonova NM, Troshina EA, Makolina NP, Belovalova IM, Senyushkina ES, Melnichenko GA. Prevention of iodine deficiency diseases: focus on regional targeted programs. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):16-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13119>
27. Свиридонова М.А. Дефицит йода, формирование и развитие организма. // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2014. — Т.10. — №1. — С.9-20. [Sviridonova MA. Iodine Deficiency and Human Development. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(1):9-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/CET20141019-20>
28. Волынкина А.П., Трошина Е.А., Маколина Н.П., Самофалова О.В., Бабий Н.В. Оценка йодной обеспеченности женщин в первом триместре беременности, проживающих в районах Воронежской области, с различным уровнем потребления йода. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2025. — Т.71. — №5. — С.4-9. [Volynkina AP, Troshina EA, Makolina NP, Samofalova OV, Babii NV. The assessment of iodine sufficiency in women in the first trimester of pregnancy living in areas of the Voronezh region with varying levels of iodine consumption. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):4-9 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13646>
29. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*. 2009;30(4):376-408. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0011>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Волынкина Анна Петровна**, к.м.н., доцент [**Anna P. Volynkina**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor]; ORCID: <https://doi.org/0000-0001-8942-6224>; eLibrary SPIN: 8456-7412; e-mail: Anna-volynkina@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Medicine), Professor]; ORCID: <https://doi.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Маколина Наталья Павловна [Natalya P. Makolina, MD]; ORCID: <https://doi.org/0000-0003-3805-7574>; eLibrary SPIN: 7210-9512; e-mail: makolina.natalia@endocrincentr.ru

Самофалова Ольга Васильевна [Olga V. Samofalova]; e-mail: 709277@mail.ru

Бабий Наталья Викторовна [Natalia V. Babii]; e-mail: natababiy8@gmail.com

Волынкина Екатерина Аркадьевна [Kate A. Volynkina]; e-mail: volynkina.k@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 15.12.2025. Рукопись одобрена: 13.02.2026. Received: 15.12.2025. Accepted: 13.02.2026.

ЦИТИРОВАТЬ:

Волынкина А.П., Трошина Е.А., Маколина Н.П., Самофалова О.В., Бабий Н.В., Волынкина Е.А. Оценка йодного статуса кормящих женщин, проживающих в районах Воронежской области с различным уровнем потребления йода у женщин // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2025. — Т. 21. — №3. — С. 16–22. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12841>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volynkina AP, Troshina EA, Makolina NP, Samofalova OV, Babii NV, Volynkina EA. Evaluation of the iodine status in breastfeeding women living in various iodine consumption areas of Voronezh region in women. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(3):16–22. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12841>

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА: РОЛЬ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА АТ-РТТГ



© Р.М. Габидуллаев^{1*}, А.А. Удагова¹, С.А. Ибрагимова¹, Л.Р. Хорава², В.А. Прокуророва², Р.А. Азизова², Х.А. Алиханова², Э.И. Мерзоева³, Я.Е. Мальцева³, Я.Э. Симакова⁴, А.А. Пак⁴

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴Российский университет медицины, Москва, Россия

Болезнь Грейвса представляет собой системный аутоиммунный процесс, в основе которого лежит стойкое нарушение иммунной толерантности и персистенция антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), сохраняющаяся даже после радикального удаления щитовидной железы (ЩЖ). В представленном обзоре рассматривается роль оси «кишечник — щитовидная железа» в качестве ключевого регулятора системного иммунного гомеостаза. Особое внимание уделено короткоцепочечным жирным кислотам (КЦЖК) — продуктам микробного метаболизма, которые выступают в качестве мощных эпигенетических модуляторов. Детально описаны механизмы ингибирования гистон-деацетилаз (HDAC) бутиратом и пропионатом, что способствует стабилизации экспрессии гена Foxp3 в регуляторных Т-клетках и подавлению факторов дифференцировки В-лимфоцитов (AID, Blimp-1). Проанализирована взаимосвязь между кишечным дисбиозом, повышенной проницаемостью барьера и неконтролируемой продукцией аутоантител. В заключении обсуждаются перспективные стратегии таргетной терапии, включая трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ) и использование селективных ингибиторов HDAC, направленных на восстановление иммунного контроля при рефрактерных формах заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Грейвса; короткоцепочечные жирные кислоты; эпигенетика; антитела к рецептору ТТГ; микробиота кишечника; иммунная толерантность.

EPIGENETIC MODULATION OF IMMUNE TOLERANCE IN GRAVES' DISEASE: THE ROLE OF SHORT-CHAIN FATTY ACIDS IN THE REGULATION OF TRAB SYNTHESIS

© Ramazan M. Gabibullaev^{1*}, Aishat A. Udagova¹, Saida A. Ibragimova¹, Lika R. Khorava², Viktoria A. Prokurorova², Raisat A. Azizova², Hadizhat A. Alikhanova², Eset I. Merzhoeva³, Yana E. Maltseva³, Yana E. Simakova⁴, Anastasia A. Pak⁴

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Graves' disease is a systemic autoimmune process characterized by persistent breakdown of immune tolerance and continued presence of thyrotropin receptor autoantibodies (TRAb), even after radical thyroidectomy. This review examines the role of the "gut-thyroid axis" as a key regulator of systemic immune homeostasis. Particular attention is paid to short-chain fatty acids (SCFAs) — microbial metabolites that act as potent epigenetic modulators. The mechanisms of histone deacetylase (HDAC) inhibition by butyrate and propionate are described in detail, which promote stabilization of Foxp3 gene expression in regulatory T cells and suppression of B-lymphocyte differentiation factors (AID, Blimp-1). The interplay between intestinal dysbiosis, increased barrier permeability, and uncontrolled autoantibody production is analyzed. In conclusion, prospective targeted therapeutic strategies are discussed, fecal microbiota transplantation (FMT), and the use selective HDAC inhibitors aimed at restoring immune control in refractory forms of the disease.

KEYWORDS: Graves' disease; short-chain fatty acids; epigenetics; TSH receptor antibodies; Gut microbiota; immune tolerance.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Грейвса — это системное аутоиммунное заболевание, обусловленное продукцией стимулирующих АТ-рТТГ, которые, связываясь с рецепторами на тиреоцитах, орбитальных и дермальных фибробластах, вызывают

гипертиреоз, развитие эндокринной офтальмопатии (ЭОП) и претибиальной микседемы [1]. Активирующие аутоантитела класса IgG1, продуцируемые преимущественно В-клетками, имитируют действие тиреотропного гормона (ТТГ) на его рецептор, иницируя сигнальные

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



каскады через циклический аденозинмонофосфат и фосфатидилинозитол-3-киназу, вследствие чего секреторная активность ЩЖ становится автономной по отношению к гипоталамо-гипофизарной регуляции, а сами тиреоциты претерпевают гипертрофию и гиперплазию [2]. Патогенез экстракратиреоидных проявлений болезни Грейвса связан с инфильтрацией тканей орбиты и претибиальной области активированными CD4+ Т-лимфоцитами. Данные клетки распознают общий антиген, экспрессируемый как на тиреоцитах, так и на фибробластах указанных локализаций, что инициирует высвобождение провоспалительных цитокинов — интерферона- γ , интерлейкина-1 α и фактора некроза опухоли- β . В свою очередь эти цитокины стимулируют на орбитальных фибробластах экспрессию молекул межклеточной адгезии, белков теплового шока и HLA-DR, а также индуцируют избыточную продукцию гликозаминогликанов и дифференцировку фибробластов в адипоциты и миофибробласты. Клинически данный процесс проявляется экзофтальмом, периорбитальным отеком и утолщением претибиальной кожи [3].

Ключевой проблемой в терапии болезни Грейвса является персистенция АТ-рТТГ после радикального лечения и обусловленное этим прогрессирование экстракратиреоидных проявлений, прежде всего ЭОП и претибиальной микседемы. Выбор метода коррекции гипертиреоза оказывает принципиально различное влияние на динамику аутоантител. Тиреоидэктомия ассоциирована с быстрым снижением уровня АТ-рТТГ, при этом медиана времени до достижения уровня ниже 4,5 МЕ/л составляет 318 дней, тогда как после радиоiodтерапии (РИТ) наблюдается парадоксальное повышение титров антител в течение первых 138 дней с последующим медленным снижением, причем медиана времени до дости-

жения того же порогового значения составляет 659 дней, а у 67% пациентов высокие уровни АТ-рТТГ сохраняются через год после лечения [4]. Длительная персистенция стимулирующих аутоантител после РИТ объясняет повышенный риск развития или прогрессирования ЭОП у данной категории пациентов: увеличение титров АТ-рТТГ после РИТ ассоциировано с развитием ЭОП в 70% случаев, тогда как у пациентов без такого подъема уровня антител данный показатель составляет лишь 30% [5]. У пациентов с сохраняющимися высокими титрами АТ-рТТГ после завершения иммуносупрессивной терапии регистрируются достоверно более высокие показатели активности и тяжести ЭОП. Данный феномен подтверждается выраженной корреляцией между уровнями антител, клиническим счетом активности и степенью тяжести заболевания. Это свидетельствует не только об инициирующей, но и о поддерживающей роли аутоантител в патогенезе экстракратиреоидных проявлений болезни Грейвса [6].

Концепция оси «кишечник — щитовидная железа» представляет собой относительно новую парадигму, объясняющую двунаправленные взаимодействия между кишечной микробиотой и функцией ЩЖ. В рамках этой концепции показано, что кишечный дисбиоз ассоциирован с развитием аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, включая болезнь Грейвса и ЭОП (рис. 1) [7]. Кишечная микробиота влияет на системную иммунную толерантность посредством регуляции целостности кишечного барьера и продукции метаболитов, прежде всего КЦЖК и вторичных желчных кислот, при этом аномальное содержание определенных родов бактерий, таких как *Bacteroides* и *Prevotella*, способствует продукции АТ-рТТГ, а повышенная кишечная проницаемость, обусловленная дисбиозом, может облегчать перекрестную реактивность между микробными и тиреоидными

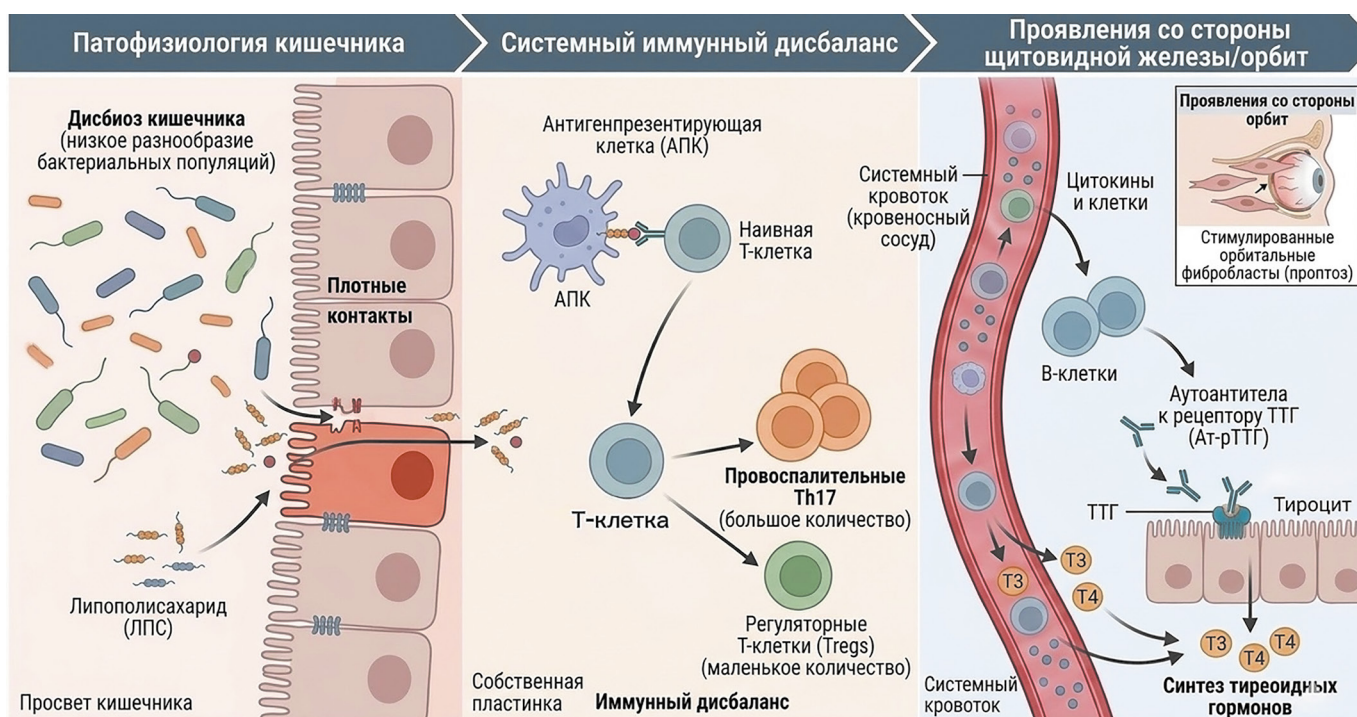


Рисунок 1. Патогенетическая схема взаимодействия кишечной микробиоты и иммунной системы при болезни Грейвса.

Примечания: ЛПС — липополисахарид; АПК — антигенпрезентирующая клетка; Th17 — Т-хелперы 17 типа; Tregs — регуляторные Т-клетки; АТ-рТТГ — антитела к рецептору тиреотропного гормона; ТТГ — тиреотропный гормон; Т3 — трийодтиронин; Т4 — тироксин.

антигенами посредством механизма молекулярной мимикрии [8]. Эпигенетические механизмы, включающие метилирование ДНК, ковалентные модификации гистонов и регуляцию некодирующими РНК, являются ключевым связующим звеном между генетической предрасположенностью и экзогенными факторами (триггерами внешней среды), запускающими аутоиммунный процесс: у пациентов с болезнью Грейвса выявлено гипометилирование промоторных регионов генов Th17-ассоциированных цитокинов IL17, IL21 и IL22, что коррелирует с повышенными уровнями АТ-рТТГ [9]. Кроме того, обнаружено гиперметилирование генов, участвующих в сигнализации Т-клеточного рецептора, включая CD247, LCK, ZAP70, CD3D, CD3E, CD3G, CTLA4 и CD8A, сопровождающееся снижением экспрессии членов семейства генов CD3 и уменьшением обогащения активирующих гистоновых меток H3K4me3 и H3K27ac в этих локусах, что свидетельствует о глубокой эпигенетической дисрегуляции Т-клеточного звена иммунитета при данном заболевании [10].

Несмотря на детальное изучение генетических и молекулярных механизмов болезни Грейвса, причины устойчивого нарушения иммунной толерантности и сохранения АТ-рТТГ после стандартной терапии остаются окончательно не выясненными. Существующие данные о влиянии микробиоты на системный иммунитет обуславливают необходимость пересмотра патогенеза болезни Грейвса с позиций междисциплинарного подхода.

Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся данных о значении оси «кишечник — щитовидная железа» и КЦЖК как эпигенетических модуляторов иммунного гомеостаза, а также обоснование целесообразности использования стратегий, направленных на модуляцию микробиоты, для восстановления иммунологической толерантности и подавления синтеза аутоантител при указанном заболевании.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА: РОЛЬ В- И Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНЬЕВ

В основе патогенеза болезни Грейвса лежит синтез стимулирующих аутоантител изотипа IgG1, мишенью которых служит рецептор ТТГ. Данные антитела продуцируются главным образом В-клетками, находящимися непосредственно в ткани ЩЖ, причем их выработка носит олигоклональный характер, что указывает на первичную локализацию аутоиммунного процесса в ЩЖ. Трансформация В-клеток в плазматические клетки требует двух сигналов: первый обеспечивается связыванием антигена с В-клеточным рецептором, второй — взаимодействием CD40 на поверхности В-клетки с CD40-лигандом на Т-лимфоцитах, что приводит к продукции цитокинов, в частности интерлейкина-4, способствующих секреции антител и переключению классов иммуноглобулинов с IgM на IgG [1]. Важную роль в патогенезе играет недавно открытая субпопуляция CD11c⁺ В-клеток, частота которых в крови пациентов с болезнью Грейвса значительно увеличена и демонстрирует прямую корреляцию с титрами АТ-рТТГ. Эти клетки способны как трансформироваться в аутореактивные плазматические клетки, продуцирующие АТ-рТТГ, так и выделять разнообразные цитокины, в том числе провоспалительные факторы и хемокины,

участвующие в регуляции местного воспаления и рекрутировании лимфоцитов в ткань ЩЖ [11].

Дисбаланс между Т-хелперами 17 типа (Th17) и регуляторными Т-клетками (Treg) представляет собой ведущий патогенетический механизм потери иммунной толерантности при болезни Грейвса [12]. У пациентов с впервые выявленным заболеванием наблюдается значительное повышение частоты циркулирующих Th17-клеток наряду со снижением абсолютного числа и процентного содержания CD4⁺Foxp3⁺ регуляторных Т-клеток, что приводит к существенному увеличению соотношения Th17/Treg [13]. При этом выявлена положительная корреляция между частотой Th17-клеток и уровнями АТ-рТТГ, тогда как относительная численность Treg и регуляторных В-клеток отрицательно коррелирует с титрами аутоантител [13]. Сигнальный путь IL-17/IL-17RA усиливает экспрессию провоспалительных медиаторов, включая IL-6, хемокин CXCL10 и молекулу межклеточной адгезии ICAM-1, тем самым усиливая воспаление в ЩЖ, а ось IL-23/IL-17 и дисбаланс Th17/Treg тесно ассоциированы с развитием ЭОП [12]. При этом общий сигнальный путь TGF-β определяет реципрокное (обратное) развитие Th17 и Treg клеток, где транскрипционные факторы RORγt и Foxp3 выступают в качестве молекулярных переключателей, а нарушение этого баланса способствует прогрессированию аутоиммунного процесса [12].

Т-фолликулярные хелперы (Tfh) являются специализированной субпопуляцией CD4⁺ Т-лимфоцитов, преимущественно локализованной в герминативных центрах лимфоидных органов. В этих структурах они регулируют процессы созревания, дифференцировки В-клеток и продукции высокоаффинных антител [14]. У пациентов с болезнью Грейвса выявлено повышение частоты циркулирующих Tfh-клеток с фенотипом CD4⁺CXCR5⁺ICOS⁺ и CD4⁺CXCR5⁺PD-1⁺, при этом установлена положительная корреляция между процентным содержанием этих клеток и сывороточными концентрациями АТ-рТТГ, а также уровнями тиреоидных гормонов [14, 15]. Динамическое наблюдение выявило, что у части пациентов на фоне тиреостатической терапии происходит уменьшение доли циркулирующих Tfh-клеток, что сопровождается улучшением функции ЩЖ [15]. Помимо классических Tfh-клеток, в патогенезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ участвуют периферические Т-хелперы (Trh), которые также демонстрируют повышенную частоту у пациентов с болезнью Грейвса наряду с усиленной секрецией ключевого цитокина IL-21; при этом выявлены значимые положительные ассоциации между уровнями Tfh- и Trh-клеток и количеством плазмобластов, а также титрами АТ-рТТГ, что подтверждает непосредственную роль этих клеточных популяций в поддержании продукции специфических аутоантител при данном заболевании [16].

Регуляторные Т-фолликулярные клетки (Tfr) представляют собой специализированную субпопуляцию регуляторных Т-клеток, которая за счет экспрессии маркеров CXCR5 и PD-1 получает способность к миграции в герминативные центры. Это обеспечивает их проникновение в функциональные зоны, где находятся Т-фолликулярные хелперы (Tfh), позволяя Tfr-клеткам осуществлять их локальную супрессию, а также подавлять активность В-лимфоцитов, контролируя продукцию антител и предотвращая развитие аутоиммунных реакций [18].

При болезни Грейвса выявлено снижение доли циркулирующих Tfr-клеток с фенотипом CD4⁺CXCR5⁺Foxp3⁺, причем установлена отрицательная корреляция между процентным содержанием этих клеток и сывороточными концентрациями аутоантител, включая АТ-рТТГ; с точки зрения молекулярных механизмов данное снижение связано с активацией сигнального пути SLAM/SAP, поскольку уровень SAP в CD4⁺CXCR5⁺ Т-клетках значительно повышен у пациентов с болезнью Грейвса и негативно коррелирует с количеством Tfr-клеток [17]. Сравнительный анализ различных аутоиммунных заболеваний показал, что органоспецифические тиреоидные аутоиммунные процессы характеризуются уникальным паттерном дисрегуляции фолликулярных Т-клеток. При тиреоидите Хашимото наблюдается повышение частоты Tfh-клеток на фоне снижения соотношения Tfr/Tfh, тогда как при системных аутоиммунных заболеваниях регистрируется параллельное уменьшение обеих популяций без изменения их соотношения [19]. Таким образом, дисрегуляция соотношения Tfh/Tfr выступает специфическим иммунологическим маркером аутоиммунных заболеваний ЩЖ и может рассматриваться как перспективный биомаркер для стратификации пациентов [18, 19].

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА: РОЛЬ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА И ДЕФИЦИТА КЦЖК

КЦЖК — ацетат, пропионат и бутират — являются конечными продуктами анаэробной ферментации пищевых волокон кишечной микробиотой и играют ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза организма-хозяина. Основными продуцентами бутирата выступают представители кластеров IV и XIVa типа Firmicutes, включая *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, *Eubacterium*, *Anaerostipes*, *Coprococcus* и *Subdoligranulum*, которые метаболизируют углеводы преимущественно через путь бутирил-КоА:ацетат КоА-трансферазы; пропионат синтезируется главным образом представителями Bacteroidetes через сукцинатный путь, а также некоторыми Lachnospiraceae через акрилатный и пропандиоловый пути [20]. При болезни Грейвса выявлен характерный паттерн кишечного дисбиоза: метаанализ исследований продемонстрировал снижение альфа-разнообразия микробиоты, уменьшение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes, а также специфическое истощение КЦЖК-продуцирующих бактерий, включая *Faecalibacterium*, *Roseburia*, Lachnospiraceae и *Coprococcus*. Дефицит данных бактерий ассоциирован с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и нарушением баланса В-лимфоцитов, что подтверждает прямую связь между микробным дисбиозом и иммунной дисрегуляцией при этом заболевании [21].

Биохимические эффекты КЦЖК реализуются через два основных сигнальных механизма: активацию G-белок-сопряженных рецепторов (GPCR) и ингибирование HDAC. Рецепторы свободных жирных кислот FFAR2 (GPR43) и FFAR3 (GPR41) экспрессируются на эпителиальных клетках кишечника, адипоцитах и иммунных клетках, при этом пропионат демонстрирует наибольшую аффинность к обоим рецепторам, ацетат преимущественно активирует GPR43, а бутират — GPR41 и GPR109A; активация этих рецепторов запускает нисходящие сигнальные

каскады, регулирующие иммунные и воспалительные ответы, включая модуляцию активности NF-κB и MAPK-сигнальных путей [22]. Наряду с рецептор-опосредованными механизмами КЦЖК и в первую очередь бутират являются мощными ингибиторами HDAC, что повышает ацетилирование гистонов и обеспечивает эпигенетическую модуляцию транскрипции генов. Бутират также выступает ключевым энергетическим субстратом для колоноцитов и проявляет выраженную противовоспалительную активность через подавление NF-κB. Ацетат и пропионат влияют преимущественно на системный метаболизм и поддержание иммунного гомеостаза. Все три КЦЖК проникают в Т-лимфоциты, пополняют пул клеточного ацетил-КоА и, таким образом, воздействуют на ацетилирование гистонов и экспрессию цитокиновых генов [23].

Нарушение целостности кишечного барьера выступает в качестве критического звена, опосредующего связь между микробным дисбиозом и системной аутоиммунной агрессией при болезни Грейвса. В работе Zheng с соавт. было показано, что у пациентов с впервые диагностированной болезнью Грейвса наблюдается значительное повышение сывороточных уровней биомаркеров синдрома повышенной кишечной проницаемости — липополисахарида (ЛПС), кишечного белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), зонулина и D-лактата. Логистический регрессионный анализ выявил, что зонулин и D-лактат являются независимыми факторами риска развития болезни Грейвса. Кроме того, циркулирующие концентрации ЛПС, зонулина и D-лактата выступают независимыми предикторами уровня АТ-рТТГ, что свидетельствует о прямой патогенетической связи между повышенной кишечной проницаемостью и синтезом аутоантител к рецепторам ТТГ [24]. Поддержание барьерной функции кишечника под действием КЦЖК реализуется через множественные молекулярные механизмы. В частности, бутират способствует укреплению плотных контактов за счет IL-10-рецептор-опосредованной репрессии клаудина-2, а пропионат увеличивает экспрессию ESAM. Кроме того, все три КЦЖК подавляют активацию NLRP3-инфламмосомы и аутофагию, индуцированные ЛПС, что предотвращает дезорганизацию белков плотных контактов ZO-1 и окклюдина. Важно отметить, что бутират проявляет двойную функциональную активность: как HDAC-ингибитор он подавляет NLRP3-инфламмосому, а как энергетический субстрат — защищает барьер и ингибирует аутофагию [25].

Прямые доказательства связи между дефицитом КЦЖК — продуцирующих бактерий и продукцией АТ-рТТГ были получены в исследовании Liu и соавт., которое выявило значительный дефицит бактерий-продуцентов КЦЖК, включая Bacteroides, Dialister и Coprococcus, у пациентов с болезнью Грейвса [21]. При этом уровни этих специфических бактерий и КЦЖК демонстрировали корреляции с титрами АТ-рТТГ, субпопуляциями В-клеток и уровнями провоспалительных цитокинов, а эксперименты *in vitro* показали, что комбинация ацетата, пропионата и бутирата обладает иммунорегуляторными свойствами, снижая продукцию цитокинов в ЛПС-стимулированных клетках [21]. Механизм, посредством которого дисбиоз способствует нарушению иммунного баланса и продукции аутоантител, был детально

охарактеризован Su и соавт.: штамм YCH46 *Bacteroides fragilis*, способный продуцировать пропионовую кислоту, увеличивал количество Treg-клеток и снижал количество Th17-клеток. Корреляционный анализ выявил положительную связь между уровнем AT-pTTG и относительной представленностью *Lactobacillus* и *Ruminococcus*, тогда как *Synergistetes* и *Phascolarctobacterium* демонстрировали отрицательную корреляцию с AT-pTTG, что указывает на защитную роль определенных таксонов микробиоты в отношении аутоиммунной агрессии против ЩЖ [26].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КЦЖК НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Ингибирование HDAC служит основным эпигенетическим механизмом модуляции иммунокомпетентных клеток КЦЖК, особенно бутиратом. Структурно-функциональный анализ выявил различную аффинность КЦЖК к изоформам HDAC: бутират — наиболее мощный ингибитор HDAC3 класса I с IC₅₀ 0,318 мМ. При этом удлинение алифатической цепи снижает энергию связывания, а разветвление цепи ослабляет ингибиторную активность. Все КЦЖК в большей степени подавляют HDAC класса I по сравнению с классом IIa [27]. Функциональные последствия HDAC-ингибирования бутиратом включают подавление активации NF-κB и снижение экспрессии провоспалительных цитокинов в макрофагах собственной пластинки слизистой оболочки, что способствует поддержанию толерантности к комменсальной микробиоте. В CD8⁺ T-лимфоцитах бутират-опосредованное ингибирование HDAC усиливает экспрессию IFN-γ и гранзимы B независимо от рецепторов GPR41 и GPR43, а также

индуцирует переключение Tc17-клеток в цитотоксический фенотип, что имеет значение для противовирусного и противоопухолевого иммунитета [28].

Ключевым механизмом, с помощью которого бутират способствует восстановлению иммунологической толерантности, служит эпигенетическая регуляция экспрессии гена FOXP3 — главного регулятора дифференцировки и функциональной активности регуляторных T-клеток.

Исследование Furusawa и коллег впервые показало, что бутират, синтезируемый кишечными комменсалами, индуцирует дифференцировку Treg-клеток в толстой кишке. Этот эффект реализуется через повышение ацетилирования гистона H3 в промоторной области и консервативных некодирующих последовательностях (CNS) локуса Foxp3. Обработка наивных T-клеток бутиратом в условиях Treg-поляризующего цитокинового фона значительно увеличивала долю Foxp3⁺ клеток. В модели адаптивного переноса CD4⁺CD45RBhi T-клеток мышам Rag1^{-/-} бутират ослаблял развитие колита [29]. Экспериментальные исследования механизмов патогенеза показали, что ацетилирование гистонов в промоторе Foxp3 является необходимым условием для инициации транскрипции данного гена, при этом сигнал ацетилирования передается через бромодомен-содержащие белки и поддерживает экспрессию Foxp3 посредством глобального транс-эффекта; последующее Tet-опосредованное деметилирование ДНК в цис-регуляторных элементах, преимущественно в энхансере CNS2, увеличивает доступность хроматина и стабилизирует транскрипцию Foxp3, трансформируя спонтанную индукцию iTreg в стабильную клеточную линию, устойчивую к генетическим факторам и воздействиям внешней среды [30] (рис. 2).

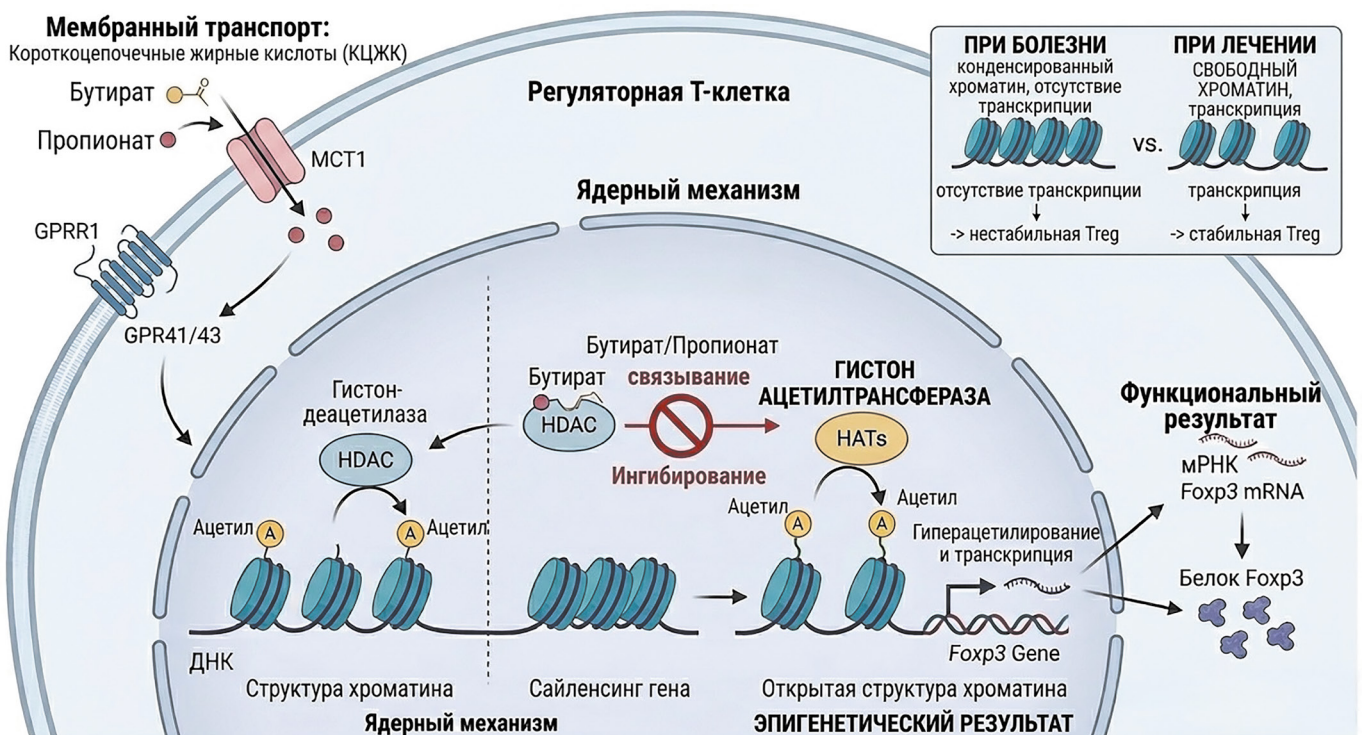


Рисунок 2. Молекулярный механизм эпигенетической модуляции дифференцировки регуляторных T-клеток (Treg) под влиянием КЦЖК.

АВТОРСКИЙ РИСУНОК ВЫПОЛНЕН С ПОМОЩЬЮ GEMINI.COM

Наряду с модуляцией Т-клеточного звена КЦЖК оказывают прямое эпигенетическое влияние на В-лимфоциты, регулируя ключевые этапы их дифференцировки и продукции антител. В фундаментальном исследовании Sanchez и соавт. было продемонстрировано, что бутират и пропионат в физиологических концентрациях подавляют экспрессию двух критических факторов В-клеточной дифференцировки — активационно-индуцированной цитидиндезаминазы (AID, кодируемой геном *Aicda*) и транскрипционного фактора *Blimp-1* (кодируемого геном *Prdm1*) [31]. Механизм этого подавления реализуется через HDAC-ингибирование, которое приводит к повышению экспрессии специфических микроРНК (*miR-155*, *miR-181b*, *miR-361* для *Aicda* и *miR-23b*, *miR-30a*, *miR-125b* для *Prdm1*), таргетирующих 3'-нетранслируемые области соответствующих мРНК, что в итоге ингибирует рекомбинацию переключения классов иммуноглобулинов, соматическую гипермутацию и дифференцировку плазматических клеток [31, 32]. Для понимания роли КЦЖК ключевой их способностью является подавлять синтез аутоантител за счет прямого эпигенетического воздействия на В-лимфоциты: в экспериментах на мышиных моделях системной красной волчанки введение КЦЖК приводило к снижению титров высокоаффинных аутоантител (прошедших переключение классов и соматический гипермутагенез), что сопровождалось снижением активности патологического процесса и повышением показателей выживаемости животных [31, 32]. Данные эффекты реализуются именно через HDAC-ингибирование, а не через рецептор-опосредованные механизмы или метаболические функции КЦЖК как энергетических субстратов [31].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ МОДУЛЯЦИИ МИКРОБИОТЫ

ТФМ представляет собой перспективный, хотя и находящийся на экспериментальной стадии, подход к лечению аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, который основан на восстановлении нарушенного состава кишечной микробиоты и коррекции иммунных реакций. Исследование Moshkelgosha и соавт. на мышиной модели болезни Грейвса и ЭОП продемонстрировало, что модуляция кишечной микробиоты значительно влияет на течение индуцированного процесса: лечение ванкомицином приводило к снижению разнообразия микробиоты, что сопровождалось уменьшением как частоты возникновения, так и степени тяжести болезни Грейвса и ЭОП. Установлена положительная связь между численностью *Akkermansia spp.* и регрессом ЭОП. Напротив, трансплантация микробиоты от пациентов с тяжелым течением ЭОП провоцировала у мышей-реципиентов прирост объема ретроульбарной клетчатки, что убедительно доказывает этиологическую значимость кишечного дисбиоза в развитии болезни Грейвса [33]. Значительный интерес для клинической практики представляют результаты исследования IMITHOT — первого в мировой медицине рандомизиро-

ванного двойного слепого плацебо-контролируемого испытания по оценке эффективности аллогенной ТФМ при аутоиммунной патологии ЩЖ. Полученные данные продемонстрировали, что направленная модуляция кишечной микробиоты позволяет частично восстановить секреторную активность ЩЖ у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Способность ТФМ замедлять темпы аутоиммунной деструкции тиреоцитов формирует доказательную базу для внедрения микробиом-ориентированных стратегий в алгоритмы ведения пациентов с риском развития болезни Грейвса, что открывает новые перспективы для предотвращения прогрессирования заболевания [34].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ HDAC КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Фармакологические ингибиторы HDAC представляют собой инновационный класс препаратов, способных избирательно воздействовать на ключевые звенья патогенеза аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Исследование Sacristán-Gómez и соавт. продемонстрировало, что экспрессия различных HDAC в паренхиме ЩЖ и иммунокомпетентных клетках при аутоиммунной патологии претерпевает значительные изменения. В частности, было выявлено значительное повышение экспрессии HDAC9 (как на уровне РНК, так и на уровне белка) в ткани ЩЖ, а также в мононуклеарных клетках периферической крови, особенно в пуле Трег-клеток. Напротив, уровень гистонацетилтрансферазы *Tip60* в образцах ЩЖ пациентов с тиреоидитом Хашимото был снижен, что подтверждает значимую роль нарушений эпигенетической регуляции в патогенезе данных состояний [35]. Терапевтический потенциал селективных ингибиторов HDAC при аутоиммунном тиреоидите был подтвержден в работе Chang и соавт.: применение специфического ингибитора HDAC6 риколинолата (*ACY-1215*) приводило к снижению лимфоцитарной инфильтрации и уменьшению структурных повреждений ткани ЩЖ в модели экспериментального аутоиммунного тиреоидита. Данные эффекты сопровождалось снижением уровней антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, *IL-17A* и *IFN-γ* в сыворотке крови. Было отмечено угнетение дифференцировки *Th17*-клеток при одновременной стимуляции дифференцировки Трег-клеток. В основе данного воздействия лежит молекулярный механизм, включающий взаимодействие HDAC6 с *PKM2* и последующее подавление фосфорилирования *STAT3*. Это открывает широкие возможности для разработки таргетной терапии болезни Грейвса, нацеленной на восстановление баланса *Th17/Treg* посредством эпигенетической модуляции [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Грейвса является системным аутоиммунным процессом, при котором персистенция АТ-рТТГ поддерживает экстраиреодные проявления даже после устранения гипертиреоза. Центральным механизмом утраты иммунологической толерантности выступает дисрегуляция между эффекторными и регуляторными компонентами иммунной системы: гиперреактивность *Th17*-клеток и Т-фолликулярных хелперов (*Tfh*) при

одновременной функциональной неполноценности регуляторных Т-клеток (Treg). Это создает условия для неконтролируемой выработки аутоантител плазматическими клетками.

Ось «кишечник — щитовидная железа» выступает ключевым модулятором этого иммунного дисбаланса: дефицит бактерий, продуцирующих КЦЖК, характерный для пациентов с болезнью Грейвса, ведет к ослаблению эпигенетического контроля над дифференцировкой иммунных клеток. Бутират и пропионат, действуя как ингибиторы HDAC, усиливают ацетилирование гистонов в области локуса *FOXP3*, способствуя экспансии Treg-клеток, и одновременно подавляя экспрессию AID и Blimp-1 в В-лимфоцитах, ограничивая переключение классов иммуноглобулинов и дифференцировку плазматических клеток.

Терапевтические подходы, направленные на восстановление микробиоты и эпигенетическую модуляцию, открывают принципиально новые перспективы в ведении болезни Грейвса. ТФМ показала эффективность в экспериментальных моделях, а селективные ингибиторы HDAC восстанавливают баланс Th17/Treg и уменьшают продукцию тиреоидных аутоантител. Важными задачами остаются идентификация специфических бактериальных таксонов и метаболитов, обладающих протективным действием, а также разработка персонализированных

подходов к коррекции микробиоты с учетом индивидуального профиля дисбиоза.

Таким образом, обобщение фундаментальных данных об эпигенетической регуляции иммунной толерантности и роли кишечной микробиоты позволяет сформировать новую парадигму патогенетической терапии болезни Грейвса. Дальнейшее развитие микробиота-ориентированных и эпигенетических вмешательств, внедрение биомаркеров кишечного дисбиоза и мультидисциплинарный подход с участием эндокринологов, иммунологов и гастроэнтерологов являются перспективными шагами к достижению устойчивой иммунологической ремиссии и предотвращению прогрессирования экстра-тиреоидных проявлений болезни Грейвса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Все 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

- Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552-1565. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
- Wiersinga WM, Poppe KG, Effraïmidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(4):282-298. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00005-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00005-0)
- Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1468-1475. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199311113292007>
- Kim J, Choi MS, Park J, et al. Changes in Thyrotropin Receptor Antibody Levels Following Total Thyroidectomy or Radioiodine Therapy in Patients With Refractory Graves' Disease. *Thyroid*. 2021;31(8):1264-1271. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0756>
- Shahida B, Tsoumani K, Planck T, et al. Increased risk of Graves' ophthalmopathy in patients with increasing TRAb after radioiodine treatment and the impact of CTLA4 on TRAb titres. *Endocrine*. 2022;75(3):856-864. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02952-2>
- Ponto KA, Kanitz M, Olivo PD, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2279-2285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.03.030>
- Meng X, Hao R, Liu K, et al. The Trilateral Nexus of Autoimmune Thyroiditis: Integrating Immunological Triggers, Endocrine Disruption, and Gut Microbiome Alterations for Treatment Strategies. *Autoimmunity*. 2026;59(1):2601015. doi: <https://doi.org/10.1080/08916934.2025.2601015>
- Sessa L, Malavolta E, Sodero G, Cipolla C, Rigante D. The Conspiring Role of Gut Microbiota as Primer of Autoimmune Thyroid Diseases: A Scoping Focus. *Autoimmunity Reviews*. 2025;24(5):103780. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2025.103780>
- Jiang Y, Mu K, Huang Z, et al. Th17-Associated Cytokine Gene Hypomethylation Reflects Epigenetic Dysregulation in Graves' Disease. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1635883. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1635883>
- Limbach M, Saare M, Tserel L, et al. Epigenetic Profiling in CD4+ and CD8+ T Cells From Graves' Disease Patients Reveals Changes in Genes Associated With T Cell Receptor Signaling. *Journal of Autoimmunity*. 2016;67:46-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.09.006>
- Cao Y, Zhao X, You R, et al. CD11c+ B Cells Participate in the Pathogenesis of Graves' Disease by Secreting Thyroid Autoantibodies and Cytokines. *Front Immunol*. 2022;13:836347. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.836347>
- He H, Jiang Y, Qiu J, et al. Role of Interleukin 17 and T Helper Cells 17 Cells as a New Immune Target and Signalling in the Pathogenesis and Treatment of Autoimmune Thyroid Diseases. *Ann Med*. 2025;57(1):2586216. doi: <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2586216>
- Qin J, Zhou J, Fan C, et al. Increased Circulating Th17 but Decreased CD4+Foxp3+ Treg and CD19+CD1d+CD5+ Breg Subsets in New-Onset Graves' Disease. *BioMed Res Int*. 2017;2017:8431838. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/8431838>
- Jiang Z, Huang L, Chen L, Cai H, Huang H. Follicular Helper T Cells in Graves' Disease: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2025;328(6):E952-E961. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00023.2025>
- Torimoto K, Okada Y, Nakayama S, et al. Comprehensive Immunophenotypic Analysis Reveals the Pathological Involvement of Th17 Cells in Graves' Disease. *Sci Rep*. 2022;12(1):16880. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19556-z>
- Sánchez-Gutiérrez R, Martínez-Hernández R, Serrano-Somavilla A, et al. Analysis of T Follicular and T Peripheral Helper Lymphocytes in Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrine*. 2024;86(2):699-706. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03686-7>
- Geng L, Yang J, Tang X, et al. SLAMFAP Decreased Follicular Regulatory T Cells in Patients With Graves' Disease. *J Immunol Res*. 2021;2021:5548463. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/5548463>
- Qi J, Liu C, Bai Z, Li X, Yao G. T Follicular Helper Cells and T Follicular Regulatory Cells in Autoimmune Thyroid Diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1178792. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1178792>
- Ribeiro F, Romão VC, Rosa S, et al. Different Antibody-Associated Autoimmune Diseases Have Distinct Patterns of T Follicular Cell Dysregulation. *Sci Rep*. 2022;12(1):17638. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21576-8>
- Singh V, Lee G, Son H, et al. Butyrate Producers, "The Sentinel of Gut": Their Intestinal Significance With and Beyond Butyrate, and Prospective Use as Microbial Therapeutics. *Front Microbiol*. 2022;13:1103836. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1103836>

21. Liu Y, Tang S, Feng Y, et al. Alteration in Gut Microbiota Is Associated With Immune Imbalance in Graves' Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1349397. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1349397>
22. Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2020;100(1):171-210. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2018>
23. Luu M, Visekruna A. Short-chain fatty acids: bacterial messengers modulating the immunometabolism of T cells. *Eur J Immunol.* 2019;49(6):842-848. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.201848009>
24. Zheng D, Liao H, Chen S, Liu S, Pan L, Wang J, et al. Elevated Levels of Circulating Biomarkers Related to Leaky Gut Syndrome and Bacterial Translocation Are Associated With Graves' Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:796212. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.796212>
25. Feng Y, Wang Y, Wang P, Huang Y, Wang F. Short-Chain Fatty Acids Manifest Stimulative and Protective Effects on Intestinal Barrier Function Through the Inhibition of NLRP3 Inflammasome and Autophagy. *Cell Physiol Biochem.* 2018;49(1):190-205. doi: <https://doi.org/10.1159/000492853>
26. Su X, Yin X, Liu Y, Yan X, Zhang S, Wang X, et al. Gut Dysbiosis Contributes to the Imbalance of Treg and Th17 Cells in Graves' Disease Patients by Propionic Acid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):dgaa511. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa511>
27. Ho RH, Chan JCY, Fan H, et al. In Silico and in Vitro Interactions Between Short Chain Fatty Acids and Human Histone Deacetylases. *Biochemistry.* 2017;56(36):4871-4878. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b00508>
28. Luu M, Weigand K, Wedi F, et al. Regulation of the Effector Function of CD8 T Cells by Gut Microbiota-Derived Metabolite Butyrate. *Sci Rep.* 2018;8(1):14430. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32860-x>
29. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakayama M, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013;504(7480):446-450. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12721>
30. Li J, Xu B, He M, Shi Q, Sun G, Wang J, et al. Control of Foxp3 induction and maintenance by sequential histone acetylation and DNA demethylation. *Cell Rep.* 2021;37(11):110124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110124>
31. Sanchez HN, Moroney JB, Gan H, Shen TT, Imari VC, White CA, et al. B cell-intrinsic epigenetic modulation of antibody responses by dietary fiber-derived short-chain fatty acids. *Nat Commun.* 2020;11(1):60. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13603-6>
32. White CA, Pone EJ, Lam T, Casali P, Zan H. Histone deacetylase inhibitors upregulate B cell microRNAs that silence AID and Blimp-1 expression for epigenetic modulation of antibody and autoantibody responses. *J Immunol.* 2014;193(12):5933-5950. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401702>
33. Moshkelgosha S, Verhasselt HL, Masetti G, Covelli D, Bischoff S, Eckstein A, et al. Modulating gut microbiota in a mouse model of Graves' orbitopathy and its impact on induced disease. *Microbiome.* 2021;9(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00952-4>
34. Fenneman AC, Rampanelli E, van der Spek AH, Fliers E, Nieuwdorp M. Protocol for a double-blinded randomised controlled trial to assess the effect of faecal microbiota transplantations on thyroid reserve in patients with subclinical autoimmune hypothyroidism in the Netherlands: the IMITHOT trial. *BMJ Open.* 2023;13(9):e073971. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073971>
35. Sacristán-Gómez P, Serrano-Somavilla A, González-Amaro R, Martínez-Hernández R, Marazuela M. Analysis of Expression of Different Histone Deacetylases in Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):3213-3227. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab526>
36. Chang Q, Yin D, Li H, et al. HDAC6-specific inhibitor alleviates Hashimoto's thyroiditis through inhibition of Th17 cell differentiation. *Mol Immunol.* 2022;149:39-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.05.004>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Габидуллаев Рамазан Максудович**, ординатор [**Ramazan M. Gabibullaev**, MD, resident]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4725-8307>; eLibrary SPIN: 3002-5904; e-mail: Ramazan.gab79@mail.ru

Удагова Айшат Айваровна, ординатор [**Aishat A. Udagova**, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2171-7106>; e-mail: udagova79@gmail.com

Ибрагимова Саида Абдурашидовна [**Saida A. Ibragimova**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4780-8327>; e-mail: Ibragimova.Saida@endocrincentr.ru

Хорава Лика Ревазовна, студент [**Lika R. Khorava**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6667-3126>; e-mail: xorava.2001@mail.ru

Прокуророва Виктория Александровна, студент [**Viktoriya A. Prokurorova**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2767-2257>; e-mail: vikaprokurorova00@mail.ru

Азизова Раисат Абдуризаковна, студент [**Raisat A. Azizova**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3113-0372>; e-mail: rst.2016.infa@yandex.ru

Алиханова Хадизат Абдулхаликовна, студент [**Hadizhat A. Alikhanova**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7402-0071>; e-mail: Hadij555@yandex.ru

Мержоева Эсет Иссаевна, студент [**Eset I. Merzhoeva**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9101-0708>; e-mail: merzhoyeva.asya@mail.ru

Мальцева Яна Евгеньевна, студент [**Yana E. Maltseva**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9164-842X>; e-mail: yana33973@gmail.com

Симакова Яна Эдуардовна, студент [**Yana E Simakova**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9989-0812>; e-mail: yana.simakova.2018@bk.ru

Пак Анастасия Алексеевна, студент [**Anastasia A. Pak**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2276-1542>; e-mail: pak_nastya27@bk.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 13.04.2026. Рукопись одобрена: 20.05.2026. Received: 13.04.2026. Accepted: 20.05.2026.

ЦИТИРОВАТЬ:

Габидуллаев Р.М., Удагова А.А., Ибрагимова С.А., Хорава Л.Р., Прокуророва В.А., Азизова Р.А., Алиханова Х.А., Мерзоева Э.И., Мальцева Я.Е., Симакова Я.Э., Пак А.А. Эпигенетическая модуляция иммунной толерантности при болезни Грейвса: роль короткоцепочечных жирных кислот в регуляции синтеза АТ-рТТГ // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2025. — Т. 21. — №3. — С. 23–31. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12851>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gabibullaev RM, Udagova AA, Ibragimova SA, Khorava LR, Prokurorova VA, Azizova RA, Alikhanova HA, Merzhoeva EI, Maltseva YaE, Simakova YaE, Pak AA. Molecular Epigenetic Modulation of Immune Tolerance in Graves' Disease: The Role of Short-Chain Fatty Acids in the Regulation of TRAb Synthesis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(3):23–31. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12851>

НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: «ТИРЕОТОКСИКОЗ С ДИФфуЗНЫМ ЗОБОМ (БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА), УЗЛОВЫМ/МНОГОУЗЛОВЫМ ЗОБОМ»



© Е.А. Трошина¹, Н.Ю. Свириденко¹, Н.М. Платонова¹, И.М. Беловалова¹, М.С. Шеремета¹, Е.Г. Бессмертная¹, Е.А. Яновская², Ю.К. Александров³, В.С. Ясюченя¹, Е.И. Сырцова^{1*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

²Ярославская областная клиническая больница, Ярославль, Россия

³РЖД-Медицина, Ярославль, Россия

В июне 2025 года в Российской Федерации вышли обновленные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза, разработанные на основе актуальных научных данных, реалий клинической практики и международных стандартов.

Особое внимание уделено изменениям в подходах к ведению пациентов с тиреотоксикозом, вызванным диффузным токсическим зобом (болезнью Грейвса), а также узловым и многоузловым токсическим зобом. В работе выделены наиболее существенные и концептуальные сдвиги — как в диагностических алгоритмах, так и в стратегиях терапии, включая приоритеты медикаментозного лечения, критерии назначения хирургического вмешательства и радиоiodотерапии.

Сравнительный анализ позволяет проследить эволюцию клинического мышления и процесс стандартизации оказания помощи пациентам с тиреотоксикозом в современной эндокринологии.

Цель данного обзора — повысить информированность специалистов и способствовать формированию критически осмысленного, взвешенного и персонализированного подхода к применению клинических рекомендаций в практике диагностики и лечения тиреотоксикоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Грейвса; диффузный токсический зоб; многоузловой токсический зоб; тиреотоксический криз; узловой токсический зоб; щитовидная железа; эндокринная офтальмопатия.

NEW CLINICAL GUIDELINES: "THYROTOXICOSIS ASSOCIATED WITH DIFFUSE GOITER (GRAVES' DISEASE), NODULAR AND MULTINODULAR GOITER"

© Ekaterina A. Troshina¹, Natalia Yu. Sviridenko¹, Nadezhda M. Platonova¹, Irina M. Belovalova¹, Marina S. Sheremeta¹, Elena G. Bessmertnaya¹, Elena A. Yanovskaya², Yuriy K. Alexandrov³, Valentina S. Yasuchenya¹, Ekaterina I. Syrtsova^{1*}

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

³RZD-Medicine, Yaroslavl, Russia

In June 2025, updated clinical guidelines for the diagnosis and management of thyrotoxicosis were released in the Russian Federation, developed on the basis of current scientific evidence, real-world clinical practice, and international standards.

The document highlights the most significant and conceptual shifts — both in diagnostic algorithms and therapeutic strategies — including priorities in pharmacological treatment, and criteria for surgical intervention and radioiodine therapy.

A comparative analysis reveals the evolution of clinical reasoning and the ongoing standardization of care for patients with thyrotoxicosis in contemporary endocrinology.

The aim of this review is to enhance clinicians' awareness and promote a critically informed, balanced, and personalized approach to implementing these clinical guidelines in the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis.

KEYWORDS: Graves' disease; diffuse toxic goiter; toxic multinodular goiter; thyroid storm (thyrotoxic crisis); toxic nodular goiter; thyroid eye disease (TED); Graves' ophthalmopathy; thyroid-associated ophthalmopathy (TAO).

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Тиреотоксикоз — синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани.

Диффузный токсический зоб (Болезнь Грейвса/Базедова) — аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ).

Узловой/многоузловой зоб — заболевание, возникающее вследствие развития функциональной автономии (независимо от ТТГ) узловых образований щитовидной железы (ЩЖ).

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — самостоятельное аутоиммунное заболевание, тесно связанное с аутоиммунной патологией ЩЖ.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезнь Грейвса (БГ, тиреотоксикоз с диффузным зобом) представляет собой органоспецифическое аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих антител к рТТГ, клинически проявляющееся диффузным поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (ЭОП, претибиальная микседема, акропатия).

Узловой/многоузловой токсический зоб (тиреотоксикоз с узловым/многоузловым зобом; УТЗ) — заболевание ЩЖ, клинически проявляющееся узловым поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза вследствие автономного, независимого от тиреотропного гормона (ТТГ) функционирования узловых образований ЩЖ.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наиболее часто эндогенный гипертиреоз возникает вследствие болезни Грейвса или узлового образования щитовидной железы. БГ является одной из форм тиреотоксикоза, вызванного гиперсекрецией гормонов ЩЖ под влиянием антител к рТТГ [1,2]. Антитела к рТТГ имеют преимущественно изотип IgG1 и связываются с эпитопом внеклеточного домена рТТГ [3]. рТТГ взаимодействует с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 (рИРФ1) на поверхности тиреоцитов и на орбитальных фибробластах, причем антитела к рТТГ активируют как нисходящие пути рИРФ1, так и активацию рТТГ [4]. Циркулирующие стимулирующие антитела к рТТГ, связываясь с рТТГ, усиливают выработку внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (АМФ), что приводит к высвобождению тиреоидных гормонов и росту тиреоцитов. Около 30% пациентов с БГ имеют членов семьи, которые также имеют БГ или тиреоидит Хашимото. Близнецовые исследования показали, что 80% восприимчивости к БГ является генетической [5]. Существуют хорошо установленные ассоциации между аллелями основного комплекса гистосовместимости с БГ, причем восприимчивость переносится с гаплотипами HLA-DR3 и HLA-DR4 [6]. К другим локусам восприимчивости, в которых была реплицирована ассоциация, относятся локусы цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4, нерецепторный белок тирозинфосфатазы-22, основной лейциновый фактор транскрипции 2 и CD40 [7]. Факторы окружающей среды, такие как курение сигарет, стресс и беременность, также предрасполагают к БГ [8, 9]. В регионах с нормальным потреблением йода БГ является наиболее частым заболеванием в нозологической структуре **синдрома тиреотоксикоза**.

В йододефицитных районах наиболее частой причиной **тиреотоксикоза** является функциональная автономия узлов ЩЖ [10]. Автономию можно определить, как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие главного физиологического стимулятора — ТТГ гипофиза. При функциональной автономии клетки ЩЖ выходят из-под контроля гипофиза и синтезируют гормоны

в избыточном количестве. Если продукция тиреоидных гормонов автономными образованиями превышает физиологическую потребность, у больного развивается тиреотоксикоз. Это может произойти в результате естественного течения узлового зоба или после поступления в организм дополнительных количеств йода с йодными добавками или в составе препаратов йода. Процесс развития функциональной автономии длится годами и приводит к клиническим проявлениям тиреотоксикоза, в основном у лиц старшей возрастной группы (после 45 лет).

Помимо вышеизложенного, причинами развития тиреотоксикоза могут быть экстратиреоидные факторы: эндогенные (струма оварии, метастатический вариант дифференцированного рака щитовидной железы и пр.) и экзогенные (передозировка левотироксина).

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наиболее частыми причинами тиреотоксикоза являются БГ и узловой/многоузловой токсический зоб. БГ является наиболее распространенной причиной тиреотоксикоза в богатых йодом географических районах, где ежегодно регистрируется 20–30 случаев на 100 000 человек [11]. В 2001 г. распространенность тиреотоксикоза в России составила 18,4 случая на 100 000 населения [12]. По данным Американской тиреоидной ассоциации (АТА), в 2011 г. распространенность тиреотоксикоза составила 1,2–1,6%, явного тиреотоксикоза — 0,5–0,6% и субклинического — 0,7–1,0% [13]. БГ чаще встречается у женщин и имеет популяционную распространенность 1–1,5%. Примерно у 3% женщин и 0,5% мужчин БГ развивается в течение жизни [14]. Пик заболеваемости БГ приходится на пациентов в возрасте 30–60 лет, причем повышенная заболеваемость наблюдается среди афроамериканцев [15].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E05.0 Тиреотоксикоз с диффузным зобом
E05.1 Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом
E05.2 Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом
E05.3 Тиреотоксикоз с эктопией тиреоидной ткани
E05.4 Тиреотоксикоз искусственный
E05.5 Тиреотоксический криз или кома
E05.8 Гиперсекреция тиреостимулирующего гормона

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) (табл. 1, табл. 2)

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Жалобы и анамнез

Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиения, дрожь в теле, потерю

Таблица 1. Классификация зоба (ВОЗ, 2001)

Степень	Характеристика
0	Зоб нет (объем долей не превышает объема дистальной фаланги большого пальца обследуемого)
I	Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи (отсутствует видимое увеличение ЩЖ). Сюда же относятся узловые образования, которые не приводят к увеличению самой ЩЖ
II	Зоб четко виден при нормальном положении шеи

Таблица 2. Классификация тиреотоксикоза по степени выраженности клинических проявлений

Степень тяжести	Критерии
Субклинический тиреотоксикоз	Устанавливается преимущественно на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине. Определяется сниженный (подавленный) уровень ТТГ при нормальных показателях свободного тироксина (свТ4) и свободного трийодтиронина (свТ3)
Манифестный тиреотоксикоз	Имеются развернутая клиническая картина заболевания и характерные гормональные сдвиги — сниженный уровень ТТГ при высоком уровне свТ4 и/или свТ3
Осложненный тиреотоксикоз	Имеются тяжелые осложнения: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, надпочечниковая недостаточность, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, кахексия и др.

веса. Нередко больные отмечают увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции. Очень часто больные предъявляют жалобы на мышечную слабость [16]. Серьезную опасность для лиц пожилого возраста представляют сердечные эффекты тиреотоксикоза [17]. Фибрилляция предсердий — грозное осложнение тиреотоксикоза. Фибрилляция предсердий развивается не только у лиц с манифестным, но и у лиц с субклиническим тиреотоксикозом, особенно имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию [18]. В начале появления фибрилляция предсердий обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбоэмболических осложнений [19]. При длительно существующем тиреотоксикозе у больных может развиваться дилатационная кардиомиопатия, которая обуславливает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности [20]. Примерно у 40–50% пациентов с БГ развивается ЭОП, которая характеризуется поражением мягких тканей орбиты: ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц с вовлечением зрительного нерва и вспомогательного аппарата глаза (век, роговицы, конъюнктивы, слезной железы). У больных развиваются спонтанная ретробульбарная боль, боль при движениях глазами, эритема век, отек или припухлость век, гиперемия конъюнктивы, хемоз, проптоз, ограничение подвижности глазодвигательных мышц. Наиболее тяжелыми осложнениями ЭОП являются нейрнопатия зрительного нерва, кератопатия с формированием бельма, перфорация роговицы, офтальмоплегия, диплопия [21].

Развитие функциональной автономии, преимущественно у лиц пожилого возраста, определяет клинические особенности данного заболевания. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые

и психические расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиение, нарушение сердечного ритма, симптомы недостаточности кровообращения [22]. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, патология пищеварительного тракта, неврологические расстройства маскируют основную причину заболевания.

В отличие от функциональной автономии узлов ЩЖ, при которой имеется длительный многолетний анамнез узлового/многоузлового зоба, при БГ обычно имеет место короткий анамнез: симптомы развиваются и прогрессируют быстро и в большинстве случаев приводят пациента к врачу через 6–12 мес от начала заболевания.

Физикальное обследование

Внешние проявления: пациенты выглядят встревоженными, беспокойными, суевливыми. Кожные покровы горячие и влажные. На отдельных участках кожи иногда определяют депигментированные очаги (витилиго). Волосы тонкие и ломкие, ногти мягкие, исчерченные и ломкие. В ряде случаев наблюдается дермопатия или претибиальная микседема.

Пальпация ЩЖ: ЩЖ в 80% случаев при БГ диффузно увеличена, умеренной плотности, безболезненная, подвижная. При наложении на нее фонендоскопа можно услышать систолический шум, что вызвано значительным усилением кровоснабжения органа. При узловом/многоузловом зобе в ЩЖ пальпируются очаговые образования.

Сердечно-сосудистая система: при осмотре выявляются тахикардия, увеличение пульсового давления, систолический шум, систолическая гипертензия, фибрилляция предсердий. Хотя все эти изменения присутствуют у большинства больных с тиреотоксикозом, на первый план по клинической значимости выходит фибрилляция предсердий, которая развивается у 5–15% пациентов. Этот процент выше среди пожилых больных

и пациентов с предшествующим органическим поражением сердца. ИБС, гипертоническая болезнь, пороки сердца могут сами по себе вызывать нарушение ритма. В таких случаях тиреотоксикоз лишь ускоряет этот процесс. Существует прямая зависимость фибрилляции предсердий от степени тяжести и длительности заболевания. В начале заболевания фибрилляция предсердий носит пароксизмальный характер, но с прогрессированием тиреотоксикоза может перейти в постоянную форму. При эффективном лечении тиреотоксикоза чаще всего синусовый ритм восстанавливается после достижения эутиреоза. У больных с предшествующим заболеванием сердца или более длительным течением мерцательной аритмии синусовый ритм восстанавливается гораздо реже. Трепетание предсердий встречается довольно редко (1,2–2,3%), экстрасистолия — в 5–7% случаев, пароксизмальная тахикардия — в 0,2–3,3% случаев. В редких случаях встречается синусовая брадикардия. Это может быть связано с врожденными изменениями либо с истощением функции синусового узла и развитием синдрома его слабости.

Фибрилляция предсердий может вызывать тромбозы сосудов, особенно мозговых, что требует назначения антикоагулянтной терапии [23]. У пожилых больных тиреотоксикоз может сочетаться с ишемической болезнью сердца (ИБС) [24]. Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и потребности миокарда в кислороде может проявить скрытую форму стенокардии и привести к декомпенсации сердечной недостаточности. Поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе определяют тяжесть и прогноз заболевания. Более того, состояние сердечно-сосудистой системы после устранения тиреотоксикоза будет определять качество жизни и трудоспособность «выздоровевшего» человека. Известно, что при тиреотоксикозе уже в покое миокард развивает гиперфункцию и за счет нее обеспечивает организм увеличенными запросами в кислороде. С другой стороны, при физической нагрузке или в критической ситуации миокард должен резко увеличить свою работу, т.е. использовать свой функциональный резерв. Именно от функционального резерва сердца зависит адаптация организма к возросшим потребностям при тиреотоксикозе. У пациентов с тиреотоксикозом функциональный резерв сердца значительно снижен, но при достижении эутиреоза повышается, не достигая исходного уровня, что при определенных условиях может определять в дальнейшем развитие сердечной недостаточности.

Желудочно-кишечный тракт: несмотря на повышенный аппетит, для тиреотоксикоза характерно прогрессирующее снижение массы тела. Редко на фоне некомпенсированного тиреотоксикоза вес может увеличиваться, при этом у больных отмечается повышенный уровень иммунореактивного инсулина, при нормальном уровне С-пептида.

Опорно-двигательный аппарат: нарушения проявляются нарастающей слабостью, проксимальной мышечной атрофией, тремором мелких мышечных групп всего тела (симптом «телеграфного столба»), развитием периодических транзиторных параличей и парезов, снижением содержания миоглобина, повышением риска переломов [25].

ЦНС: отмечаются увеличение скорости прохождения рефлексов, тремор пальцев вытянутых рук (симптом Мари).

Глазные симптомы, сопровождающие тиреотоксикоз:

- симптом Грефе — отставание верхнего века от верхнего лимба при взгляде вниз (обусловлено гипертонусом мышцы, поднимающей верхнее веко);
- симптом Кохера — отставание верхнего века от верхнего лимба при взгляде вверх, верхнее веко передвигается кверху быстрее, чем глазное яблоко;
- симптом Дальримпля — расширение глазной щели с появлением белой полоски между верхним лимбом и краем верхнего века (ретракция век);
- симптом Штельвага — редкое мигание век в сочетании с расширением глазной щели. В норме у здоровых людей наблюдается 3 мигания в 1 мин.

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза диффузного токсического зоба: на основании патогномоничных данных:

- 1) анамнестических данных;
- 2) физикального обследования;
- 3) лабораторных исследований;
- 4) инструментального обследования.

Критерии установления диагноза узлового/многоузлового зоба: на основании патогномоничных данных:

- 1) анамнестических данных;
- 2) физикального обследования;
- 3) лабораторных исследований;
- 4) инструментального обследования.

2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез (раздел 1.6) на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиения, одышку, нарушение ритма сердца, дрожь в теле, потерю веса, увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции, мышечную слабость, пучеглазие. При БГ короткий анамнез. При УТЗ/МТЗ многолетний длительный анамнез узлового зоба.

2.2. Физикальное обследование (раздел 1.6)

Увеличение ЩЖ, тахикардия, фибрилляция или трепетание предсердий, тремор рук, тела, экзофтальм, ретракция век, косоглазие, претибиальная микседема.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Лабораторные диагностические исследования при болезни Грейвса

• **Рекомендуется** исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови как первоначального скринингового теста у пациентов с клиникой тиреотоксикоза [26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови обладает самой высокой чувствительностью и специфичностью из всех одиночных анализов крови, используемых при подозрении на тиреотоксикоз, и должно использоваться в качестве первоначального скринингового теста. При тиреотоксикозе уровень тиреотропного гормона (ТТГ) должен быть низким (<0,1 мЕ/л).

- **Рекомендуется** исследование уровня тиреоидных гормонов: свободного тироксина (свТ4) сыворотки крови и свободного трийодтиронина (свТ3) в крови у пациентов с низким уровнем ТТГ [26, 27]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. При манифестном тиреотоксикозе определяется повышенный уровень свТ4 и/или свТ3 в крови. При субклиническом тиреотоксикозе уровни свТ4 и свТ3 в сыворотке крови в пределах нормы. Возможны случаи, когда в сыворотке крови повышен уровень только свТ3 при нормальном уровне свТ4 и низком уровне ТТГ. Такие лабораторные данные названы «Т3-токсикозом».

- **Рекомендуется** определение содержания антител к рецептору ТТГ в крови у пациентов с тиреотоксикозом для диагностики и дифференциальной диагностики БГ [28].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Антитела к рецептору ТТГ являются специфическими биомаркерами БГ. Метаанализ 21 исследования показал, что чувствительность и специфичность сывороточной концентрации антител к рецептору ТТГ, измеренной с помощью анализов связывания второго и третьего поколений, составила 97 и 98% соответственно [28]. В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания уровни антител могут снижаться или исчезать. Кроме того, определение содержания антител к рецептору ТТГ в крови является высокочувствительным и прогностическим биомаркером экстратиреоидных проявлений БГ [29], а также полезным прогностическим показателем фетального или неонатального гипертиреоза [30].

- **Не рекомендуется** рутинное определение содержания антител к тиреопероксидазе (ТПО) в крови и антител к тиреоглобулину (ТГ) в сыворотке крови для диагностики БГ [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Антитела к ТГ и ТПО выявляются у 40–60% пациентов с БГ и примерно у 80–90% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. При воспалительных и деструктивных процессах в ЩЖ неаутоиммунной природы антитела могут присутствовать, но их уровень чаще невысок.

2.3.2. Лабораторные диагностические исследования при узловом/многоузловым токсическом зобе

- **Рекомендуется** исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови как первоначального скринингового теста у пациентов с узловым или многоузловым зобом [26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** определение уровня тиреоидных гормонов: свободного тироксина (свТ4) в сыворотке крови и свободного трийодтиронина (свТ3) в крови у пациентов с низким уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) [26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** определение содержания антител к рецептору ТТГ в крови у пациентов с наличием УТЗ и МТЗ для дифференциальной диагностики с БГ [27, 28, 31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Антитела к рецептору ТТГ являются специфическими биомаркерами БГ [27, 28, 31]. Определение содержания антител к рецептору ТТГ в крови проводится в рамках дифференциальной диагностики УТЗ и МТЗ с БГ.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Инструментальные диагностические исследования при болезни Грейвса

- **Рекомендуется** проведение УЗИ ЩЖ и паращитовидных желез всем пациентам с БГ для определения объема ЩЖ и структурных изменений [31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

- **Рекомендуется** проведение дуплексного сканирования сосудов ЩЖ всем пациентам с БГ для исследования уровня васкуляризации ЩЖ [33, 34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. УЗИ — это удобный, неинвазивный, быстрый и эффективный метод исследования пациентов с БГ [32]. С помощью УЗИ определяются объем и эхоструктура ЩЖ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин 25 мл, эхогенность железы средняя, структура равномерная. Эхогенность ЩЖ при БГ снижена, эхоструктура обычно однородная. С целью оценки кровоснабжения ЩЖ проводится дуплексное сканирование сосудов ЩЖ. При БГ отмечается его усиление [33, 34, 35].

- **Рекомендуется** проведение компьютерной томографии верхних дыхательных путей и шеи (КТ), спиральной компьютерной томографии шеи (МСКТ), магнитно-резонансной томографии шеи (МРТ) пациентам с БГ (объем ЩЖ более 80 см³) для исключения компрессии трахеи и пищевода и загрудинного расположения зоба [75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. КТ, МСКТ, МРТ помогают диагностировать загрудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода. Значительно менее информативна в этом плане рентгеноскопия пищевода с контрастированием

- **Рекомендуется** проведение сцинтиграфии ЩЖ пациентам с ДТЗ для проведения дифференциальной

диагностики с другими формами тиреотоксикоза при наличии показаний [36, 37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии. Важным показанием к скинтиграфии ЩЖ является дифференциальная диагностика гиперфункции ЩЖ при БГ с заболеваниями, протекающими с деструктивным тиреотоксикозом (аутоиммунный тиреодит, подострый тиреодит, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа. В отличие от натрия пертехнетат [99mTc], который проникает в клетки посредством натрий-йодного симпортера, #технеций [99mTc] сестамиби проходит через мембрану тиреоцитов путем пассивной диффузии и накапливается в митохондриях, что позволяет исключить фактор йодной блокады, возникший на фоне приема амиодарона** на визуализацию и выявить деструкцию тиреоидной ткани [37].

2.4.2. Инструментальные диагностические исследования при узловом/многоузловом токсическом зобе

• **Рекомендуется** проведение УЗИ ЩЖ и паращитовидных желез всем пациентам с узловым/многоузловым токсическим зобом для определения объема ЩЖ, наличия узлов и структурных изменений [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. При проведении УЗИ определяют объем и экоструктуру ЩЖ, наличие узловых образований. Протокол УЗИ (обсуждается в отдельных рекомендациях) должен включать описание локализации и размеров образования ЩЖ, лимфоузлов с учетом их ультразвуковых характеристик.

• **Рекомендуется** проведение скинтиграфии ЩЖ всем пациентам узловым/многоузловым токсическим зобом для исключения функциональной автономии узлов [35, 36, 37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. По накоплению и распределению изотопа технеция — Натрия пертехнетат [99mTc] и #Технеция [99mTc] сестамиби (185-370 MBq) — можно судить о функциональной активности ЩЖ, характере ее поражения (диффузном или узловом), объеме ткани после резекции или тиреоидэктомии, наличии эктопированной ткани [35, 36, 37, 38]. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел (узлы), при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии. В ряде случаев автономия может носить диффузный характер, за счет диссеминации автономно функционирующих участков по всей ЩЖ. При БГ отмечается диффузное усиление захвата изотопа всей ЩЖ.

• **Рекомендуется** проведение компьютерной томографии верхних дыхательных путей и шеи (КТ), спиральной компьютерной томографии шеи (МСКТ), у пациентов с большим узловым/многоузловым токсическим зобом и/или его загрудинном расположении для исключения компрессии трахеи и пищевода и загрудинного расположения зоба [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. КТ, МСКТ, МРТ помогают диагностировать загрудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода. Значительно менее информативно в этом плане рентгеноскопия пищевода с контрастированием.

Пункционная биопсия и цитологическое исследование микропрепарата тканей ЩЖ проводятся при наличии узловых образований ЩЖ, что обсуждается в отдельных рекомендациях. Если у пациента с БГ обнаружен узел ЩЖ, его следует оценить и лечить в соответствии с рекомендациями, касающимися узлового эутиреоидного зоба.

2.5 Иные диагностические исследования

В связи с возможностью сопутствующих заболеваний, высокой вероятностью осложнений тиреотоксикоза, необходимостью оценки и коррекции сердечно-сосудистых факторов риска, влияющей на выбор тактики лечения, а также для обеспечения безопасного применения антитиреоидных препаратов пациентам с тиреотоксикозом, необходимо проведение дополнительного обследования при планировании лечения.

• **Рекомендуется:**

- исследование общего (клинического) анализа крови лицам с диагностированным тиреотоксикозом для исключения наличия лейкопении и последующей безопасной медикаментозной коррекции тиреотоксикоза [39];
- анализ крови биохимический общетерапевтический: исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня хлоридов в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови лицам с диагностированным тиреотоксикозом для последующей безопасной медикаментозной коррекции тиреотоксикоза [40];
- исследование общего (клинического) анализа мочи лицам с диагностированным тиреотоксикозом для уточнения наличия инфекции мочевых путей [41];
- регистрация электрокардиограммы в покое лицам с диагностированным тиреотоксикозом для скрининга сердечно-сосудистой патологии [38];
- прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный пациентов с глазными симптомами с целью выявления эндокринной офтальмопатии [42];
- прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный пациентов с нарушением ритма сердца, фибрилляцией предсердий, экстрасистолией, сердечной недостаточностью [23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Введение в раздел

В настоящее время существует три метода лечения тиреотоксикоза с диффузным/узловым токсическим зобом:

- консервативное лечение;
- хирургическое лечение;
- РИТ — терапия натрия йодидом [131].

3.1. Лечение болезни Грейвса

• **Рекомендуется** терапию тиреотоксикоза всегда начинать с назначения анти тиреоидных препаратов независимо от выбора метода лечения БГ [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

3.1.1. Консервативное лечение [Приложение]

Консервативное лечение назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или проведением курса РИТ, а также в отдельных группах пациентов — в качестве базового длительного (12–24 месяца) курса лечения, который в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии [11, 44]. Важными условиями планирования длительной анти тиреоидной терапии являются готовность пациента следовать рекомендациям врача (комплаентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи.

Цель лечения: устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация уровня тиреоидных гормонов и ТТГ. Лечение тиреотоксикоза, обусловленного гиперпродукцией тиреоидных гормонов, начинается с приема анти тиреоидных препаратов.

Немедикаментозное лечение. До достижения эутиреоза следует ограничить физическую нагрузку и поступление препаратов йода, отказаться от курения.

• **Рекомендуется** начинать лечение пациентов с тиреотоксикозом с назначения анти тиреоидных препаратов при впервые выявленной манифестной БГ [26, 45] с целью восстановления эутиреоидного состояния.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. К анти тиреоидным препаратам относятся серосодержащие производные имидазола (тиамазол**) и пропилтиоурацила (пропилтиоурацил) [41, 43]. Эти препараты подавляют действие ТПО, ингибируют окисление йода, йодирование ТГ и конденсацию йодтирозинов, в результате чего снижается синтез гормонов ЩЖ. Кроме того, пропилтиоурацил нарушает конверсию Т4 в Т3. Период полувыведения из крови тиамазола** составляет 4–6 ч, пропилтиоурацила — 1–2 ч. Длительность действия тиамазола** продолжается более суток, пропилтиоурацила — 12–24 ч. Тиамазол** является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения БГ.

• **Рекомендуется** определение общего (клинического) анализа крови развернутого с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулы), а также определение активности аспаратаминотрансферазы

в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови у пациентов с тиреотоксикозом перед началом анти тиреоидной терапии для исключения наличия лейкопении, повреждения печени и последующей безопасной медикаментозной коррекции тиреотоксикоза [46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

• **Рекомендуется** определять общий (клинический) анализ крови развернутой с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулы) у всех пациентов, получающих анти тиреоидные препараты, при фебрильных состояниях, фарингите и ангине [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

• **Рекомендуется** информировать пациентов о потенциальных побочных эффектах анти тиреоидных препаратов и необходимости немедленного информирования врача в случае развития у них желтухи, легкой простуды, жидкого стула, темной мочи, лихорадки, фарингита или цистита [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Агранулоцитоз является редким (0,06%), но грозным осложнением приема анти тиреоидных препаратов [39, 46], крайне редко возникает изолированная тромбоцитопения. До получения результатов анализа крови следует отменить прием анти тиреоидных препаратов. При выявлении нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$) или агранулоцитоза (абсолютное количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) прием анти тиреоидных препаратов не возобновляется. Показана госпитализация. Следует отменить назначенные ранее препараты, вызывающие нейтропению: метамизол натрия, парацетамол, Ко-тримоксазол, производные нитрофурана и т.д. Показано проведение эмпирической терапии антибактериальными препаратами системного действия, внутривенно. Возможно (желательно, но необязательно) применение колониестимулирующих факторов (КСФ): филграстим**, вплоть до достижения абсолютного количества нейтрофилов $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Контроль общего (клинического) анализа крови проводится ежедневно. Консультация врача-гематолога по показаниям. После нормализации количества нейтрофилов и стабилизации состояния — оперативное лечение или РИТ.

К другим крайне редким тяжелым побочным эффектам относят острый некроз печени, холестатический гепатит, волчаночноподобный синдром и васкулит, которые могут быть ассоциированы с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [34, 45, 48].

Рутинное периодическое определение общего (клинического) анализа крови на фоне анти тиреоидной терапии не показано [45]. Легкие лейкопенические реакции возникают нередко, но они почти всегда транзиторны.

Тиамазол** изначально назначается в дозах: 20–30–40 мг (на 2 приема), пропилтиоурацил — 200–300–400 мг (на 3–4 приема) в зависимости от тяжести тиреотоксикоза, соответственно. На фоне такой терапии спустя 3–4 недели удается достичь нормализации уровней свТ4 и свТ3. Уровень ТТГ может сохраняться ниже нормы в течение 4 месяцев, несмотря на нормальные и даже пониженные концентрации тиреоидных

гормонов в крови, поэтому его определение не имеет большого значения в тактике ведения больного в первые месяцы лечения.

После нормализации уровней свТ4 и свТ3 начинают снижать дозу антигипотиреоидных препаратов.

• **Рекомендуется** у пациентов, получающих антигипотиреоидные препараты, через 3–4 недели от начала лечения исследование уровня свободного тироксина (свТ4) сыворотки крови, исследование уровня свободного трийодтиронина (свТ3) в крови для коррекции дозировки антигипотиреоидного препарата [36, 41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Следует контролировать уровень свТ4 и свТ3 в сыворотке крови, поскольку уровень СТ4 может нормализоваться, несмотря на стойкое повышение свТ3. Уровень ТТГ в сыворотке может оставаться подавленным в течение нескольких месяцев от начала терапии, поэтому исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для мониторинга эффективности проводимого лечения нецелесообразно.

Надо помнить, что быстрое уменьшение дозы тиамазола** до 5 мг в начале лечения часто приводит к декомпенсации тиреотоксикоза. После нормализации уровня тиреоидных гормонов возможен переход на одну из двух схем антигипотиреоидной терапии [49]: схема «блокируй» — подразумевает монотерапию антигипотиреоидным препаратом в относительно небольшой дозе (7,5–10 мг тиамазола**) под ежемесячным исследованием уровня свободного тироксина (свТ4) сыворотки крови и уровня свободного трийодтиронина (свТ3) в крови. Плюсом этой схемы является назначение относительно небольшой дозы препарата, относительным минусом — менее надежная блокада ЩЖ, в связи с чем приходится часто менять дозу (титрационный режим). Схема «блокируй и замещай» — антигипотиреоидный препарат (тиамазол**) назначается в большей дозе (10–15–20 мг/сут) и одновременно, начиная от момента нормализации уровня свТ4 или несколько позже, пациенту назначается #лево-тироксин натрия** в дозе 25–50 мкг в день [36, 75].

Вероятность развития стойкой ремиссии одинакова при использовании схемы «блокируй и замещай» или монотерапии антигипотиреоидными препаратами [49].

• **Рекомендуется** назначение бета-адреноблокаторов пациентам с тиреотоксикозом и тахикардией на период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок [50].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Бета-адреноблокаторы: пропранолол** (20–40 мг каждые 6 ч) или бета-адреноблокаторы более длительного действия (атенолол**/#бисопролол** 2,5–5 мг 1 раз в сутки) назначаются для контроля адренергических симптомов, таких как учащенное сердцебиение и тремор, особенно на ранних стадиях до начала действия антигипотиреоидных препаратов [36]. Высокие дозы пропранолола** (40 мг 4 раза в день) подавляют периферическое превращение тироксина в трийодтиронин.

• **Рекомендуется** продолжить лечение БГ антигипотиреоидными препаратами в течение 12–18 месяцев, затем лечение отменить, если уровни ТТГ и антител к рецептору ТТГ нормализовались [51].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

• **Рекомендуется** определение содержания антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в крови у пациентов с БГ перед отменой приема антигипотиреоидных препаратов, т.к. это позволяет предсказать вероятность рецидива тиреотоксикоза. В отсутствие антител больше шансов длительной ремиссии заболевания [51].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Следует учитывать, что антитела к рТТГ могут оставаться повышенными в связи с возможностью появления блокирующих функцию ЩЖ антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) [52].

Длительную консервативную терапию в большинстве случаев нецелесообразно проводить в некоторых группах пациентов (имеет значение сочетание нескольких признаков: значительное увеличение объема ЩЖ (более 40 мл), длительный анамнез тиреотоксикоза (более 2 лет), включая сохранение или рецидив тиреотоксикоза после 1–2-летнего курса тиреостатической терапии, тяжелые осложнения тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность), агранулоцитоз в анамнезе, невозможность частого (раз в 1–2 месяца в начале лечения) контроля функции ЩЖ и наблюдения врача-эндокринолога, в том числе вследствие низкой приверженности пациента к лечению).

Частота сохранения тиреотоксикоза после отмены антигипотиреоидных препаратов и/или его отдаленных рецидивов составляет 70% и более. Если у пациента с БГ после отмены антигипотиреоидной терапии вновь развивается тиреотоксикоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении радиоiodтерапии или тиреоидэктомии [53].

3.1.2. Лечение натрия йодидом [131] (РЙТ)

РЙТ — эффективный, безопасный и экономически выгодный метод лечения пациентов с различными формами токсического зоба [54]. Целями РЙТ являются ликвидация тиреотоксикоза путем разрушения гиперфункционирующей ткани ЩЖ и достижение стойкого гипотиреоидного состояния.

РЙТ при БГ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия антигипотиреоидными препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12–18 месяцев), невозможности приема антигипотиреоидных препаратов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным, после неадекватных по объему операций, а также в качестве первоначального лечения БГ [55].

РЙТ осуществляется путем проведения целого комплекса технологических процессов, взаимно связанных между собой. РЙТ включает следующие технологии: предварительное обследование, радионуклидную диагностику с внутривенным введением радиофармацевтических препаратов для диагностики заболеваний щитовидной железы (РФП), подготовку РФП, РЙТ с пероральным введением РФП, технологию дозиметрического сопровождения (дозиметрическое планирование РЙТ, контроль реальных доз облучения пациентов при РЙТ, радиационный контроль больных, радиационный контроль персонала и помещений отделения РЙТ) [55]. РЙТ

может проводиться только в специализированных центрах, способных обеспечить радиационную и экологическую безопасность для больных, сотрудников и окружающей среды.

- **Не рекомендуется** проведение РИТ БГ в период беременности и грудного вскармливания. РИТ в этих случаях абсолютно противопоказана [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** проведение теста на беременность у пациенток репродуктивного возраста за 48 ч до проведения РИТ с целью исключения беременности [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** отложить зачатие как минимум на 6 месяцев после радиойодтерапии как у мужчин, так и у женщин [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Плоды, которые подвергаются воздействию РИТ после 10–11-й недели гестации, могут родиться без ЩЖ, а также имеют больший риск снижения интеллекта [58]. В настоящее время нет данных о влиянии терапии на фертильность, частоту самопроизвольного прерывания беременности, мертворождения, а также врожденных дефектов развития у потомства в долгосрочном периоде [59].

- **Рекомендуется** наблюдение пациентов в течение первых 1–2 месяцев после РИТ БГ, включая исследование уровня свободного тироксина (свТ4) сыворотки крови, исследование уровня свободного трийодтиронина (свТ3) в крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови. Мониторинг функции щитовидной железы следует продолжать в течение 6 месяцев с 4–6-недельными интервалами или до тех пор, пока развившийся у пациента гипотиреоз не будет компенсирован назначением левотироксина натрия** [60, 61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4–6 недель.

Комментарии. Гипотиреоз может развиваться в период от 4 недель (у 40% пациентов развитие гипотиреоза отмечается к 8-й неделе и у более чем 80% — к 16-й неделе) [62]. Частота развития гипотиреоза через год после РИТ составляет 5–50% и положительно коррелирует с дозой натрия йодида [131]. Далее ежегодная частота достижения гипотиреоза составляет 3–5% и мало зависит от дозы натрия йодида [131] [63]. Даже при использовании низких доз натрия йодида [131], что связано с увеличением частоты персистенции и рецидива заболевания, развитие гипотиреоза не может быть исключено [64]. Транзиторный гипотиреоз развивается в ранние сроки после РИТ (примерно через 4–6 недель), встречается редко и сопровождается последующим полным восстановлением функции ЩЖ или рецидивом тиреотоксикоза [65].

Принцип наиболее низкой эффективной дозы важен в рамках терапии натрия йодидом [131], но зачастую это труднодостижимо при желании сохранить баланс между быстрым купированием тиреотоксикоза и отсроченным наступлением гипотиреоза. Поэтому многие специали-

сты отказываются от точного расчета доз натрия йодида [131] и предлагают фиксированные (185, 370 или 555 МБк) на основании клинических параметров, например, таких, как размер ЩЖ [66]. Поскольку уровень ТТГ может оставаться подавленным в течение месяца или дольше, этот показатель следует интерпретировать с осторожностью и только в совокупности с уровнем свТ4, свТ3, изолированно он не должен использоваться для решения вопроса о начале терапии левотироксином натрия**. При инициации терапии левотироксином натрия** его дозу следует титровать с использованием оценки уровня свТ4. Необходимая доза может быть меньше стандартной заместительной дозы. Следует избегать наступления манифестного гипотиреоза, особенно у пациентов с активной фазой ЭОП. При достижении эутиреоидного состояния рекомендована оценка функции ЩЖ пожизненно как минимум ежегодно, а также при развитии у пациента симптомов гипотиреоза или тиреотоксикоза.

- **Рекомендуется** проведение РИТ повторно пациентам с БГ, у которых сохраняется тиреотоксикоз в течение 6 месяцев после РИТ [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Пациенты, у которых отмечается персистирующий подавленный уровень ТТГ в сочетании с нормальными уровнями свободных фракций Т4 и Т3, могут не требовать немедленного повторного проведения РИТ, однако нуждаются в более тщательном наблюдении на случай возникновения рецидива или развития гипотиреоза. До проведения РИТ необходимо устранить симптомы тиреотоксикоза. Пациент должен получать адекватные дозы антитиреоидных препаратов до нормализации концентраций свТ4 и свТ3. Предварительная терапия необходима, так как развитие радиационного тиреоидита может утяжелить симптомы тиреотоксикоза вследствие выброса ранее синтезированных тиреоидных гормонов в кровь [67]. Предшествующий прием антитиреоидных препаратов не подавляет проникновение натрия йодида [131] в ЩЖ и не снижает эффективность РИТ в случае, если антитиреоидные препараты отменены за неделю до и в течение недели после проведения РИТ [68]. При субклиническом тиреотоксикозе РИТ можно проводить без назначения антитиреоидных препаратов. Пациенты, которые находятся в группе повышенного риска развития осложнений за счет усугубления тиреотоксикоза, включая пожилых и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или тяжелым тиреотоксикозом, должны получать терапию бета-адреноблокаторами и антитиреоидными препаратами перед терапией натрия йодидом [131] и до того момента, пока не будет достигнут эутиреоз [69]. В случае если бета-адреноблокаторы применялись до проведения РИТ, они должны быть отменены при нормализации уровней свободных фракций Т4 и Т3.

- **Рекомендуется** рассмотреть возобновление терапии антитиреоидными препаратами у пожилых пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией через 3–7 дней после проведения РИТ БГ с постепенной их отменой по мере нормализации функции ЩЖ [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Среди нежелательных эффектов РИТ могут наблюдаться боль в области ЩЖ, отек

и сиалоаденит [70]. Отсутствуют доказательства увеличения частоты рака ЩЖ, а также общей смертности вследствие онкологических заболеваний после терапии натрия йодидом [131]. При лечении БГ отмечается снижение смертности по сравнению с нелечеными пациентами [71].

3.1.3. Оперативное лечение болезни Грейвса

Оперативное лечение является радикальным методом лечения и показано при нецелесообразности консервативной терапии (критерии см. выше), при рецидиве тиреотоксикоза после курса антитиреоидной терапии, предпочтении пациента, большом объеме ЩЖ с компрессионным синдромом.

- **Рекомендуется** нормализовать уровень тиреоидных гормонов (свТ4 и свТ3) у пациентов с БГ до хирургического лечения, чтобы снизить риск послеоперационного обострения тиреотоксикоза [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** проводить коррекцию дефицита 25-гидроксивитамина D у пациентов с БГ до хирургического лечения, чтобы снизить риск послеоперационной гипопаратиреоза [72].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

- **Рекомендуется** проведение тотальной тиреоидэктомии у пациентов с БГ в качестве метода выбора хирургического лечения [73].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Предельно-субтотальная резекция ЩЖ или тотальная тиреоидэктомия несколько отличаются технически, но не отличаются с функциональной точки зрения — в обоих случаях исходом операции является гипотиреоз. Чтобы свести к минимуму риск осложнений (гипопаратиреоз, паралич гортанного нерва, раневую инфекцию), хирургическое вмешательство должно выполняться квалифицированным врачом-хирургом, владеющим техникой тиреоидэктомии [74].

- **Рекомендуется** в исключительных обстоятельствах, когда достижение эутиреоидного состояния у пациентов с тиреотоксикозом невозможно (аллергия на антитиреоидные препараты, агранулоцитоз) и существует необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии (проведение РИТ невозможно) назначение плазмафереза или назначение пациенту #Йод+[Калия йодид+Глицерол]** непосредственно в предоперационном периоде в сочетании с бета-адреноблокаторами для быстрой нормализации уровня тиреоидных гормонов в крови [75, 76, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: назначается 8 мг #Йод+[Калия йодид+Глицерол]** в виде 5–7 капель (0,25–0,35 мл), с водой в течение 10 дней до операции [75, 76, 36].

После тиреоидэктомии показано исследование уровня ионизированного кальция и паратиреоидного гормона в крови и, при необходимости, назначение дополнительно препаратов кальция и витамина D и его аналогов. Прием антитиреоидных препаратов необходимо прекратить. Препараты #левотироксина натрия** назначаются сразу в полной заместительной дозе из расчета ориентировочно 1,7 мкг/кг веса пациента [76]. Исследование

уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови следует проводить через 6–8 недель после операции.

3.2. Лечение болезни Грейвса во время беременности и послеродовом периоде

3.2.1. Планирование беременности при болезни Грейвса

Планирование беременности следует отложить, пока эутиреоз не будет достигнут и подтвержден дважды в течение двух месяцев на стабильном терапевтическом режиме. Женщины должны быть проинформированы: (1) о повышенном риске врожденных дефектов, вызванных приемом антитиреоидных препаратов; (2) возможности прекращения приема антитиреоидных препаратов в течение 6–10 недель беременности; (3) предпочтении приема пропилтиоурацила до/во время I триместра беременности; (4) приеме тиамазола** с 16-й недели беременности; (5) противопоказании лечения по схеме «блокируй и замещай». Беременность должна быть отсрочена на 6 месяцев после РИТ, в этот период рекомендуется контрацепция. Тиреоидэктомия показана в случае противопоказаний или несогласия приема антитиреоидных препаратов/проведения РИТ. После операции эутиреоз должен быть подтвержден до зачатия [36, 77, 78].

- **Рекомендуется** иметь стабильный эутиреоз перед попыткой забеременеть женщинам репродуктивного возраста с БГ [11, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** предупреждать о немедленном подтверждении беременности и обращении к врачу женщин репродуктивного возраста с БГ [11, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

3.2.2. Беременность и болезнь Грейвса

Во время беременности потребность организма женщины в тиреоидных гормонах возрастает на 30–50%, поэтому изменение функции ЩЖ происходит уже с первых недель беременности [79, 80]. Повышение продукции тиреоидных гормонов является результатом влияния специфических факторов, приводящих к гиперстимуляции ЩЖ. У 2% беременных развивается гестационный гипертиреоз в результате стимулирующего влияния хорионического гонадотропина [79, 80].

- **Рекомендуется** исследование уровня свободного тироксина (свТ4) сыворотки крови, исследование уровня свободного трийодтиронина (свТ3) в крови при выявлении у беременных женщин (особенно в первой половине беременности) подавленного уровня ТТГ (менее 0,1 мЕд/л) [81, 82, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Дифференциальная диагностика БГ и гестационного гипертиреоза основывается на выявлении антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) наличии ЭОП, данных УЗИ ЩЖ; выявление антител к ТПО этого сделать не позволяет. Проведение сцинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано (смотреть выше) [82].

- **Рекомендуется** определение содержания антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в крови всем

женщинам с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ в анамнезе при первом выявлении беременности [84, 85, 86, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

- **Рекомендуется отменить тиамазол**** и назначить прием пропилтиоурацила женщинам в 1 триместре беременности [78, 88, 89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

- **Рекомендуется** назначать минимально возможную дозу пропилтиоурацила женщинам во время беременности, режим «блокируй и замещай» противопоказан [78, 90, 91].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Методом выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности являются анти тиреоидные препараты. Целью приема анти тиреоидных препаратов является смягчение симптомов тиреотоксикоза у матери без развития гипотиреоза у плода [91]. Это достигается путем подбора таких доз анти тиреоидных препаратов, которые позволяют сохранить умеренно повышенный уровень свТ4, не добиваясь нормализации ТТГ.

- **Рекомендуется** исследование уровня свободного тироксина (свТ4) сыворотки крови и исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови каждые 2 недели после начала приема анти тиреоидных препаратов у женщин во время беременности и каждые 4 недели после достижения целевого значения [36, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** рассмотреть вопрос о переходе на прием тиамазола** у женщин с 16-й недели беременности [36, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** отменить прием анти тиреоидных препаратов до 6–10 недели гестации, если беременность наступила на фоне приема низких доз тиамазола** (5–10 мг в сутки) или пропилтиоурацила (50–100 мг в сутки) [79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Начальная суточная доза анти тиреоидных препаратов зависит от тяжести тиреотоксикоза: #тиамазол** 5–15 мг, пропилтиоурацил 50–200 мг. Эмбриопатия на фоне приема тиамазола** встречается у 2–4% детей, особенно в течение 6–10-й недели беременности. Распространенность врожденных дефектов одинакова при приеме пропилтиоурацила, но спектр дефектов менее выражен, поэтому препаратом выбора в I триместре является пропилтиоурацил. Во II и III триместре пропилтиоурацил (вследствие более выраженной гепатотоксичности) следует заменить тиамазолом** [89, 90, 91].

Пропранолол** 10–40 мг 3–4 раза в день можно использовать, однако следует избегать длительного лечения, так как бета-адреноблокаторы могут вызывать ограничение внутриутробного роста, брадикардию плода и неонатальную гипогликемию [92].

- **Рекомендуется** оперативное лечение беременных женщин в случае тяжелого течения тиреотоксикоза и необходимости приема высоких доз анти тиреоидных препара-

тов, а также непереносимости анти тиреоидных препаратов (аллергические реакции или выраженная лейкопения), которое можно проводить во II триместре [36, 79, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. В I триместре высока вероятность спонтанного аборта, а в III — преждевременных родов [36, 78]. После тиреоидэктомии или предельно субтотальной резекции ЩЖ назначается заместительная терапия левотиroxином натрия** из расчета 2,3 мкг/кг [36, 79, 76].

- **Не рекомендуется** проведение РИТ беременным. РИТ во время беременности абсолютно противопоказан [79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Если терапия натрия йодидом [131I] была случайно назначена беременной, ее необходимо информировать о радиационном риске, включая риск разрушения у плода ЩЖ, если натрий йодид [131I] был принят после 12-й недели беременности. Рекомендации «за» или «против» прерывания беременности, во время которой женщина получила натрия йодид [131I] отсутствуют.

- **Рекомендуется** отменить прием анти тиреоидных препаратов до 10-й недели беременности у женщин, получающих низкие дозы тиамазола** (5–10 мг/сут) или пропилтиоурацила (50–100 мг/сут) [79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Только у 5% пациентов с отрицательными антителами к рецептору ТТГ развивается рецидив тиреотоксикоза в течение 8 недель после отмены анти тиреоидных препаратов [93]. Поэтому в I триместре возможна отмена анти тиреоидных препаратов с обязательным исследованием уровня свободного тироксина (свТ4) сыворотки крови, и уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови каждые 2 недели. Если у беременной женщины сохраняется эутиреоз, то функцию ЩЖ контролируют каждые 4 недели в течение II/III триместра.

- **Рекомендуется** определять содержание антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в крови у беременных на 18–22-й неделе беременности [85, 86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Антитела к рТТГ свободно проникают через трансплацентарный барьер и могут вызвать транзиторный тиреотоксикоз у плода и новорожденного [82]. У женщин с повышенным уровнем антител к рТТГ (>3-кратного увеличения) необходимо проведение УЗИ плода с целью выявления признаков нарушения функции ЩЖ, к которым относятся задержка роста, отечность, зоб, сердечная недостаточность. Если у женщины не определяются антитела к рТТГ, риск фетального или неонатального нарушения функции ЩЖ очень низок.

3.2.3. Послеродовой период и болезнь Грейвса

- **Рекомендуется** назначать те же методы лечения кормящим женщинам с БГ, что и не кормящим женщинам [79, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

• **Рекомендуется** назначение тиамазола** женщинам во время лактации, учитывая опасения по поводу пропилтиоурацил-опосредованной гепатотоксичности [79, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Небольшие количества антитиреоидных препаратов поступают в грудное молоко, поэтому низкие дозы пропилтиоурацила (<250 мг) и #тиамазола** (<20 мг) считаются безопасными для матери и ребенка. Антитиреоидные препараты следует принимать после кормления ребенка грудью и в разделенных дозах [36, 79, 91].

3.3. Лечение болезни Грейвса у пациентов с эндокринной офтальмопатией

Введение. Длительный некомпенсированный тиреотоксикоз является установленным фактором риска тяжелого течения ЭОП, что определяет необходимость компенсации тиреотоксикоза в максимально возможные сроки [94]. Остается актуальной проблема выбора метода лечения тиреотоксикоза у пациентов с ЭОП [95]. Лечение болезни Грейвса всегда начинают с компенсации тиреотоксикоза антитиреоидными препаратами. В настоящее время нет убедительных данных о влиянии дозы или режима приема антитиреоидных препаратов (монотерапии или блокирования с последующим приемом левотироксина натрия**) на течение ЭОП, но в отдельных случаях, когда трудно добиться стойкой компенсации, схема «блокируй и замещай» может иметь преимущество, так как позволяет длительно поддерживать эутиреоидное состояние, не прибегая к титрованию дозы [96]. Антитиреоидная терапия напрямую не влияет на течение ЭОП, но может оказывать положительный эффект опосредованно, через достижение эутиреоза. По данным ряда исследований, РИТ вызывает прогрессирование ЭОП или ее развитие *de novo* [97], особенно у курильщиков, пациентов с ЭОП в анамнезе или недавно диагностированной [97], с поздней коррекцией гипотиреоза после РИТ [98] и высоким уровнем антител к рецептору ТТГ [99]. У пациентов группы риска эффективным является назначение низких доз пероральных глюкокортикоидов [100] на 3 день после РИТ, согласно результатам двух рандомизированных контролируемых исследований [101] и результатам двух метаанализов [102]. Профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов не требуется у пациентов без ЭОП или у пациентов с неактивной ЭОП, если другие факторы риска развития ЭОП, ассоциированной с РИТ, отсутствуют [103].

У пациентов с ЭОП легкой степени, в неактивной фазе выбор метода лечения тиреотоксикоза проводится независимо от ЭОП ввиду малых рисков прогрессирования ЭОП [104]. Если методом выбора является РИТ, профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов не показано при отсутствии других факторов риска прогрессирования ЭОП [105]. Реабилитационная хирургия ЭОП может потребоваться с целью устранения косметических и функциональных дефектов.

У пациентов с ЭОП легкой степени, в активной фазе выбор метода лечения тиреотоксикоза не зависит от ЭОП и проводится согласно установленным критериям [2]. Если методом выбора является РИТ, показано профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов [105].

У пациентов с ЭОП средней и тяжелой степени, в неактивной фазе выбор метода лечения тиреотоксикоза не зависит от ЭОП. Если методом выбора является РИТ, профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов не требуется при отсутствии других факторов риска реактивации ЭОП [105].

У пациентов с ЭОП средней и тяжелой степени, в активной фазе быстрая нормализация функции ЩЖ и стойкое поддержание эутиреоза являются приоритетными [105]. Предпочтительным методом выбора радикального лечения является тиреоидэктомия [105]. Рекомендована неотложная терапия ЭОП.

• **Рекомендуется** лечение тиреотоксикоза антитиреоидными препаратами и неотложное лечение ЭОП высокими дозами внутривенных глюкокортикоидов с последующей костной декомпрессией наружных стенок орбиты при условии отсутствия эффекта от лечения в течение 2–4 недель у пациентов с ЭОП тяжелой степени с угрозой потери зрения [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

• **Рекомендуется** быстрая нормализация функции ЩЖ и поддержание стойкого эутиреоза у пациентов с БГ и ЭОП [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

• **Рекомендуется** профилактическое назначение пероральных глюкокортикоидов после проведения РИТ БГ пациентам группы риска прогрессирования ЭОП легкой степени в активной фазе [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

• **Рекомендуется** быстрое достижение и стойкая компенсация тиреотоксикоза с использованием антитиреоидной терапии у пациентов БГ с активной ЭОП средней и тяжелой степени. Лечение ЭОП должно быть приоритетным и выполнено до проведения радикального лечения тиреотоксикоза [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

• **Рекомендуется** проводить лечение тиреотоксикоза у пациентов БГ с неактивной ЭОП независимо от наличия ЭОП [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

3.4. Лечение субклинического тиреотоксикоза

Субклинический тиреотоксикоз (СТ) ассоциирован с повышенным риском смертности от ИБС, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, переломов и повышенной смертности у пациентов с уровнем ТТГ в сыворотке крови <0,1 мМЕ/л [106, 107]. Кроме того, при наличии антител к рецептору ТТГ, определяющих наличие БГ, частота прогрессирования СТ до явного гипертиреоза составляет до 30% в последующие 3 года [107]. В связи с этим, несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, лечение показано пациентам старше 65 лет с уровнем ТТГ, который устойчиво составляет <0,1 мМЕ/л, чтобы потенциально избежать этих серьезных нежелательных явлений и риска прогрессирования до явного гипертиреоза. Лечение также может быть рассмотрено у пациентов старше 65 лет с уровнем ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л

из-за повышенного риска развития фибрилляции предсердий, а также может быть целесообразным у более молодых (<65 лет) пациентов с ТТГ < 0,1 мМЕ/л из-за риска прогрессирования, особенно при наличии факторов риска или сопутствующей патологии.

- **Рекомендуется** лечение субклинического тиреотоксикоза пациентам с БГ > 65 лет с устойчивым уровнем ТТГ < 0,1 мМЕ/л [108].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4).

- **Рекомендуется** назначение анти тиреоидных препаратов в качестве первого выбора лечения субклинического тиреотоксикоза пациентам с БГ [108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

3.5. Лечение тиреотоксического криза

Тиреотоксический криз (ТК) — опасное состояние, угрожающее жизни больного. При смертности, оцениваемой в 10%, ТК требует быстрой диагностики и экстренного лечения [109]. Это состояние проявляется резким увеличением выраженности симптомов тиреотоксикоза, гипертермией, нарушением сознания, сердечной недостаточностью, диареей, желтухой. Диагностические критерии ТК у пациентов с тяжелым течением БГ включают лихорадку, тахикардию, аритмию, застойную сердечную недостаточность, возбуждение, бред, психоз, ступор, кому, тошноту, рвоту, диарею, печеночную недостаточность [110]. Общенациональные исследования в Японии выявили высокий уровень заболеваемости и смертности от этого заболевания и впоследствии предложили мультимодальное лечение (комплексный подход к лечению), включая прием тиамазола** или #пропилтиоурацила (40 мг или 400 мг каждые 8 ч, соответственно), системные глюкокортикоиды (#метилпреднизолон** 50 мг внутривенно), бета-адреноблокаторы (пропранолол** 40 мг каждые 6 ч) и мониторинг в отделении интенсивной терапии [111]. Наиболее частой причиной смерти от ТК была полиорганная недостаточность, за которой следовали сердечная и дыхательная недостаточность, аритмия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, перфорация желудочно-кишечного тракта, гипоксический синдром мозга и сепсис [112].

- **Рекомендуется** использовать мультимодальный подход к лечению пациентов с БГ и тиреотоксическим кризом, включающий терапию анти тиреоидными препаратами, введение системных глюкокортикоидов, бета-адреноблокаторов, ликвидацию гипоксии, гипертермии, дегидратации, реанимационные мероприятия, симптоматическую терапию, пищевую поддержку, респираторную помощь и мониторинг в отделении интенсивной терапии [112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

3.6. Лечение узлового/многоузлового токсического зоба (УТЗ/МТЗ)

Пациентам с УТЗ/МТЗ показана РЙТ или тиреоидэктомия после подготовки анти тиреоидными препаратами. Длительное лечение анти тиреоидными препаратами целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение (престарелый возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии).

- **Рекомендуется** проведение РЙТ или хирургического лечения пациентам с УТЗ/МТЗ. Длительное лечение анти тиреоидными препаратами целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение [11, 113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. При принятии решения о лечении следует учитывать несколько клинических и демографических факторов, а также предпочтения пациента. После постановки диагноза лечащий врач и пациент должны обсудить каждый из вариантов лечения, включая преимущества, ожидаемую скорость выздоровления, побочные эффекты. Показания к РЙТ включают пожилой возраст пациента, сопутствующую коморбидную патологию, предшествующие операции на ЩЖ, небольшой размер зоба [113]. Показания к хирургическому лечению являются: наличие симптомов компрессии органов шеи, большой размер зоба (>80 см³), загрудинное расположение зоба [114].

Предварительное лечение тиамазолом** перед проведением РЙТ при УТЗ/МТЗ должно обсуждаться для пациентов, имеющих повышенный риск развития осложнений в связи с усилением тиреотоксикоза, включая пожилых пациентов и тех, у кого имеются заболевания сердечно-сосудистой системы или тяжелый тиреотоксикоз [115].

- **Рекомендуется** проведение терапии бета-адреноблокаторами и анти тиреоидными препаратами перед РЙТ, пока не будет достигнут эутиреоз (нормализация уровня свободного тироксина (свТ4), свободного трийодтиронина (свТ3) крови и уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови у пациентов с УТЗ/МТЗ, которые находятся в группе повышенного риска развития осложнений за счет усугубления тиреотоксикоза, включая пожилых и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или тяжелым тиреотоксикозом [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность возобновления приема анти тиреоидных препаратов через 3–7 дней после проведения РЙТ у пациентов с повышенным риском осложнений вследствие обострения тиреотоксикоза [11, 116].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Если анти тиреоидные препараты используются при подготовке к РЙТ у пациентов с УТЗ/МТЗ, следует не допускать нормализации или повышения уровня ТТГ, чтобы предупредить прямое воздействие РЙТ на перинодулярную и контралатеральную нормальную ткань ЩЖ, что увеличивает риск развития гипотиреоза [116].

- **Рекомендуется** вводить однократно достаточную активность натрия йодида [131] пациентам с УТЗ/МТЗ для ликвидации тиреотоксикоза и восстановления эутиреоза [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Для лечения УТЗ/МТЗ применяют более высокие активности (350–450 Гр), поскольку натрия йодид [131] поглощается только автономными участками и частота развития гипотиреоза значительно ниже, чем при РЙТ БГ [117]. Целью лечения автономии может быть деструкция автономно функционирующей ткани

с восстановлением эутиреоза, хотя достижение гипотиреоза и в этой ситуации более надежно страхует от рецидива тиреотоксикоза.

- **Рекомендуется** наблюдение пациентов после РИТ по поводу УТЗ/МТЗ в течение 1–2 месяцев с оценкой уровня свТ4 сыворотки крови и уровня ТТГ в крови. Исследование уровня свТ4 сыворотки крови и уровня ТТГ в крови следует проводить с интервалом от 4 до 6 недель в течение 6 месяцев или до тех пор, пока у пациента не разовьется гипотиреоз и он не будет стабильно получать заместительную терапию гормонами щитовидной железы. В дальнейшем — как минимум 1 раз в год по клиническим показаниям [11, 118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. РИТ УТЗ/МТЗ приводит к восстановлению эутиреоза примерно у 55% пациентов через 3 месяца и у 80% пациентов через 6 месяцев [118]. Объем зоба уменьшается в течение 24 месяцев примерно на 40% [119]. Риск персистирующего или рецидивирующего тиреотоксикоза варьирует от 0 до 30%, в зависимости от исходных данных [118].

- **Рекомендуется** повторное проведение РИТ у пациентов с УТЗ/МТЗ, если тиреотоксикоз сохраняется в течение 6 месяцев [119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. В рефрактерных случаях стойкого тиреотоксикоза, вызванного УТЗ/МТЗ, после РИТ может быть рассмотрено хирургическое вмешательство [120]. У некоторых пациентов с персистирующим тиреотоксикозом после РИТ назначение антииреотидных препаратов с последующим исследованием уровня свТ4 сыворотки крови и уровня ТТГ в крови позволяет контролировать тиреотоксикоз до тех пор, пока РИТ не станет эффективной.

- **Рекомендуется** достижение эутиреоза на фоне терапии антииреотидными препаратами, возможно в комбинации с бета-адреноблокаторами у пациентов с УТЗ/МТЗ, если в качестве метода лечения выбрана операция [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Операцией выбора при МТЗ является тиреоидэктомия [121]. Резекция пораженной доли ЩЖ может рассматриваться при УТЗ [122]. После тиреоидэктомии по поводу МТЗ показано исследование уровня ионизированного кальция в крови и, основываясь на полученных результатах, дополнительное назначение препаратов кальция и витамина D и его аналогов. После тиреоидэктомии по поводу МТЗ заместительная терапия препаратами #левотироксина натрия** должна быть начата в дозе, соответствующей весу пациента (1,7 мг/кг) [36, 76, 79]. ТТГ должен определяться каждые 2 месяца до тех пор, пока он не стабилизируется, а затем — ежегодно. После операции по поводу УТЗ уровень ТТГ и свТ4 должны быть определены через 4–6 недель и при устойчивом повышении уровня ТТГ должна быть начата терапия препаратами левотироксина натрия**.

- **Рекомендуется** исследование уровня ионизированного кальция в крови и уровня паратиреоидного гормона в крови пациентам после тиреоидэктомии по поводу МТЗ для решения вопроса о назначении тера-

пии препаратами кальция и витамина D и его аналогов на основе полученных результатов [73].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

- **Рекомендуется** начинать заместительную терапию гормонами щитовидной железы в дозе, соответствующей весу и возрасту у пациентов после тиреоидэктомии по поводу МТЗ. Исследовать уровень ТТГ в крови следует каждые 1–2 месяца до стабильного уровня, а затем ежегодно [123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

- **Рекомендуется** исследовать уровень свТ4 сыворотки крови и уровень ТТГ в крови через 4–6 недель после гемитиреоидэктомии у пациентов с УТЗ с целью начала приема препаратов левотироксина натрия**, если наблюдается стойкое повышение ТТГ выше референсного диапазона [124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. После гемитиреоидэктомии по поводу УТЗ не требуется исследовать уровень общего или ионизированного кальция в крови. Назначение гормонов щитовидной железы требуется примерно у 15–20% пациентов после гемитиреоидэктомии [121, 124]. Уровень ТТГ может оставаться в высоком нормальном диапазоне в течение 3–6 месяцев после гемитиреоидэктомии, поэтому продолжение наблюдения у бессимптомного пациента в течение 4–6 месяцев после операции является целесообразным, поскольку может произойти восстановление нормальной функции ЩЖ.

- **Рекомендуется** проведение РИТ пациентам после неадекватной по объему операции по поводу МТЗ и персистенции тиреотоксикоза для достижения гипотиреоза [125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Стойкий или рецидивирующий тиреотоксикоз после операции свидетельствует о неадекватности хирургического вмешательства. Поскольку повторная операция на ЩЖ сопряжена со значительно повышенным риском гипопаратиреоза и повреждения возвратного нерва, методом выбора лечения тиреотоксикоза является терапия натрия йодидом [131] [125].

- **Рекомендуется** длительное (пожизненное) лечение антииреотидными препаратами УТЗ/МТЗ у пожилых или иных больных пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, а также у пациентов с повышенным хирургическим риском, которым противопоказано хирургическое вмешательство или РИТ, а также пациентам, которые предпочитают этот вариант лечения [126].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Антииреотидные препараты не вызывают ремиссии у пациентов с УТЗ/МТЗ. Поэтому прекращение лечения приводит к рецидиву тиреотоксикоза. Однако длительная (пожизненная) терапия антииреотидными препаратами может быть лучшим выбором для некоторых лиц с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни и с противопоказаниями к хирургическому лечению или РИТ [126]. Необходимая доза тиамазола** для восстановления эутиреоидного состояния у пациентов с УТЗ/МТЗ обычно составляет (5–10 мг/сут).

Лечение субклинического тиреотоксикоза и тиреотоксического криза у пациентов с УТЗ/МТЗ описано в разделах 3.5, 3.6.

3.7. Иное лечение

До достижения эутиреоза следует ограничить физическую нагрузку и прием препаратов йода, отказаться от курения. Пациенты с симптомами ЭОП направляются на консультацию к врачу-офтальмологу. Пациенты с тиреоидной кардиопатией, нарушением ритма сердца должны наблюдаться врачом-кардиологом. При нелеченом тиреотоксикозе, отсутствии компенсации на фоне проводимого лечения, несоблюдении рекомендаций врача повышается риск развития аритмий, недостаточности кровообращения, тромбоэмболических осложнений.

3.8. Редкие формы тиреотоксикоза [127]

Е05.3. Тиреотоксикоз с эктопией тиреоидной ткани: синдром тиреотоксикоза при трофобластических опухолях, струма яичника (*struma ovarii*), пузырный занос, хориокарцинома (хорионэпителиома).

Пузырный занос (развивается во время беременности и характеризуется отеком всех или части ворсин хориона, гиперплазией трофобласта) и хорионэпителиома (злокачественная опухоль, исходящая из клеток трофобласта) секретируют большие количества хорионического гонадотропина (ХГ). ХГ, подобно ТТГ стимулирует тиреоциты ЩЖ, вызывая развитие тиреотоксикоза. Решающее значение в постановке диагноза имеют: наличие маточных кровотечений, связь с беременностью и родами, характерные признаки на УЗИ яичников и наличие высокого титра ХГ в сыворотке крови и моче.

Струма яичника — доброкачественная опухоль (тератома), по гистологической структуре похожа на ЩЖ, продуцирует тиреоидные гормоны, вызывая тиреотоксикоз. Диагноз устанавливается, как правило, на основании анамнеза, данных УЗИ малого таза, повышенного захвата радиофармпрепарата в области малого таза при сканировании всего тела. Злокачественная струма яичника чаще всего имеет картину папиллярного рака.

Е05.4. Тиреотоксикоз искусственный: медикаментозный тиреотоксикоз, ятрогенный тиреотоксикоз, передозировка гормонов щитовидной железы — патологическое состояние, обусловленное поступлением в организм избыточного количества тиреоидных гормонов. Диагноз при ятрогенном тиреотоксикозе не представляет затруднений, если знать, какие препараты принимал больной. Отсутствие зоба и наличие тиреодэктомии в анамнезе также свидетельствуют о медикаментозном тиреотоксикозе. При сцинтиграфии ЩЖ выявляется низкий захват радиофармпрепарата. При УЗИ — размеры ЩЖ нормальные, уменьшены или не визуализируются после тиреодэктомии.

Е05.8. Гиперсекреция тиреостимулирующего гормона: ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза: увеличение уровня ТТГ, α -субъединицы ТТГ, Диагностика ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза основывается на сочетании высоких уровней ТТГ и тиреоидных гормонов, снижении уровней свТ3 и свТ4 на фоне введения соматостатина и аналогов пролонгированного действия, визуализации макроаденомы или микроаденомы при

МРТ гипофиза. Дифференциальный диагноз с синдромом резистентности к тиреоидным гормонам (мутации в гене β -изоформы рецептора к тиреоидным гормонам). Лечение — оперативное.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

Пациенты с тиреотоксикозом должны находиться под активным наблюдением врача-эндокринолога. Во время начатое адекватное лечение способствует более быстрому восстановлению эутиреоидного состояния и предотвращает развитие осложнений. До достижения эутиреоза следует ограничить физическую нагрузку и поступление препаратов йода, отказаться от курения.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Первичная профилактика не проводится. Скрининг экономически не оправдан.

Среди провоцирующих аутоиммунный тиреотоксикоз факторов внешней среды предполагают инфекцию, но это остается недоказанным. Другой фактор — стресс. Имеются случаи быстрого развития тиреотоксикоза после тяжелых потрясений. Известна, например, высокая частота этого заболевания среди узников концлагерей и в период ведения войн. У пациентов с функциональной автономией ЩЖ развитие тиреотоксикоза может быть вызвано избыточным потреблением йода, введением препаратов йода.

План наблюдения. Все пациенты с клиническими и лабораторными признаками тиреотоксикоза должны быть направлены на консультацию к врачу-эндокринологу для проведения дифференциальной диагностики различных форм тиреотоксикоза и определения тактики лечения. В дальнейшем пациента может наблюдать врач общей практики (семейный врач) и при необходимости консультировать врач-эндокринолог. Пациенты с симптомами ЭОП направляются на консультацию к врачу-офтальмологу. При обследовании важно определить тяжесть и активность ЭОП, решить вопрос об экстренной или плановой госпитализации в специализированные центры. В срочном направлении на госпитализацию нуждаются пациенты с необъяснимым ухудшением остроты зрения, изменением интенсивности цветового зрения, неожиданным выпадением глаза из глазницы, видимым помутнением роговицы, лагофталмом, отеком диска зрительного нерва. Пациенты с тиреоидной кардиопатией, нарушением ритма сердца должны наблюдаться у врача-кардиолога или врача-терапевта.

Консервативное лечение ДТЗ проводится в течение 12–18 месяцев. Основное условие — восстановление эутиреоидного состояния и нормализация уровня свТ3, свТ4 и ТТГ. Пациенту показано исследование свТ3 и свТ4 в первые 2–3 месяца. Затем определяют уровень ТТГ. После нормализации ТТГ достаточно исследовать

только его уровень. Перед отменой консервативного лечения определяют уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в крови. В случае рецидива тиреотоксикоза решают вопрос о радикальном лечении. Пациенты с функциональной автономией (токсическими формами узлового зоба) после нормализации уровня свТ3 и свТ4 направляются на РИТ или оперативное лечение.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) декомпенсация тиреотоксикоза (плановая госпитализация);
- 2) осложненные формы тиреотоксикоза: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, надпочечниковая недостаточность, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, кахексия и др. (экстренная госпитализация);

- 3) тиреотоксический криз (экстренная госпитализация);
- 4) декомпенсация тиреотоксикоза, осложненного ЭОП (плановая, экстренная).

Показания к выписке пациента из медицинской организации

Стойкое улучшение состояния пациента, отсутствие необходимости в дальнейшем его пребывании в стационаре.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

При нелеченом тиреотоксикозе, отсутствии нормализации тиреоидных гормонов на фоне проводимого лечения, несоблюдении рекомендаций врача повышается риск развития аритмий, недостаточности кровообращения, тромбоэмболических осложнений.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (табл. 3)

Таблица 3. Критерии оценки качества медицинской помощи взрослым при Тиреотоксикозе с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом

№	Критерии качества	Оценка выполнения Да/нет
1	Выполнено исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови до начала лечения	Да/нет
2	Выполнено исследование уровня свободного тироксина (свТ4) сыворотки крови	Да/нет
3	Выполнено исследование уровня свободного трийодтиронина (свТ3) в крови	Да/нет
4	Выполнено определение содержания антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	Да/нет
5	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулы)	Да/нет
6	Выполнен общий (клинический) анализ мочи лицам с диагностированным тиреотоксикозом	Да/нет
7	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический до начала лечения: исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня хлоридов в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови	Да/нет
8	Выполнена регистрация электрокардиограммы в покое лицам с диагностированным тиреотоксикозом	Да/нет
9	Выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез	Да/нет
10	Выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез с дуплексным сканированием сосудов щитовидной железы	Да/нет
11	Выполнена сцинтиграфия щитовидной железы при наличии тиреотоксикоза и узлового/многоузлового зоба	Да/нет
12	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный при наличии симптомов ЭОП	Да/нет
13	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный при наличии нарушений ритма сердца, фибрилляции предсердий, экстрасистолии, сердечной недостаточности	Да/нет
14	Назначена/проведена коррекция анти тиреоидной терапии тиамазолом**/пропилтиоурацилом в соответствии с клиническими рекомендациями	Да/нет

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обновленные клинические рекомендации демонстрируют отчетливый сдвиг парадигмы в сторону персонализированного, алгоритмизированного и мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов.

Новые рекомендации существенно расширили и конкретизировали диагностические алгоритмы: акцент сделан на обязательном применении высокочувствительных тестов (антитела к рТТГ), внедрении шкал оценки активности эндокринной офтальмопатии (CAS, EUGOGO), обязательном скрининге сердечно-сосудистых и остеопенических осложнений, а также стандартизированной оценке тиреотоксического криза по шкале Burch–Wartofsky.

Новые подходы подразумевают не только подтверждение диагноза, но и оценку прогноза, риска рецидива и качества жизни пациента. Особенно важным отличием является интеграция показателей антител к рецептору ТТГ как динамического маркера контроля лечения и прогноза, что позволяет обоснованно планировать тактику дальнейшего ведения.

Лечебная стратегия также приобрела более структурированный вид: сроки консервативного лечения ограничены 12–18 месяцами с обязательной оценкой динамики антител к рТТГ; четко выделены показания к РИТ и хирургическому вмешательству с учетом тяжести эндокринной офтальмопатии и размера зоба. Прописаны

стандартизированные схемы подготовки к оперативному лечению и рекомендации по ведению пациентов в период беременности, что ранее освещалось фрагментарно.

Существенным шагом вперед стало внедрение унифицированных подходов к мониторингу — четко регламентированы интервалы контроля лабораторных показателей и инструментальных исследований, включая участие офтальмолога, кардиолога, психотерапевта и специалистов по репродуктивному здоровью.

Таким образом, обновленная редакция клинических рекомендаций от 2025 года отражает концептуальный переход от шаблонного ведения пациентов к комплексной, доказательной и персонализированной тактике. Это повышает как безопасность терапии, так и долгосрочные прогнозы пациентов с тиреотоксикозом, создавая базу для междисциплинарного взаимодействия и улучшения качества жизни больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствует.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ПРИЛОЖЕНИЕ

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

АТХ-классификация	Международное непатентованное название	Суточная доза	Кратность приема (раз/сутки)	Длительность действия (часы)
гормоны щитовидной железы	Левотироксин натрия**	-	1 раз	24
антииреодные препараты серосодержащие производные имидазола	Тиамазол**	20–40 мг	2–3 раза	24
неселективные бета-адреноблокаторы	Пропранолол**	40–160 мг	2–4 раза	20–24
селективные бета-адреноблокаторы	#Бисопролол**	2,5–5 мг [77]	1 раз	24
	Атенолол**	50–100 мг	1 раз	24
Диагностические радиофармацевтические средства		-	-	-
	# Натрия пертехнетат [99mTc]**	-	-	-
	#технеция [99mTc] сестамиби** (99Tc-технетрил)	185–370 MBq [55]	1 раз	-

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

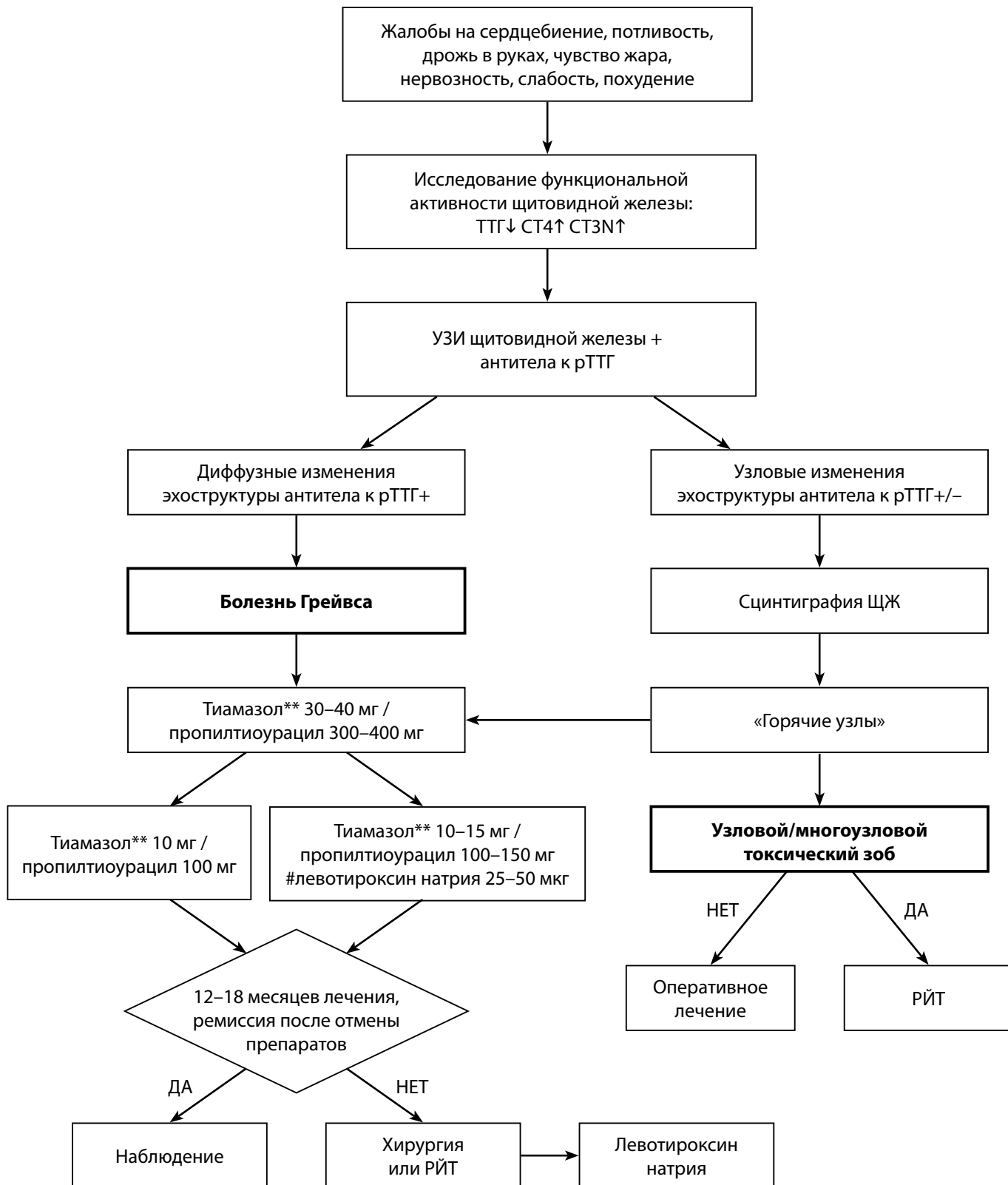


Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

ПОРЯДОК ОБНОВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А., Гитель Е.П., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба. // *Проблемы эндокринологии*. — 2005. — Т.51. — №4. — С.10–18. [Fadееv VV, Abramova NA, Prokofiev SA, Gitel EP, Mel'nichenko GA, Dedov II. Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies in the differential diagnosis of toxic goiter. *Problems of Endocrinology*. 2005;51(4):10-18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl200511410-18>
2. Свириденко Н.Ю., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса. // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — №2. — С.23-26. [Sviridenko NI, Likhvantseva VG, Belovalova IM, Sheremeta MS, Tabeeva KI. Anti-TSH receptor antibodies as predictors of the severity and outcome of endocrine ophthalmopathy in the patients presenting with Graves' disease. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(2):23-26 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201157223-26>
3. Rapoport B, McLachlan SM. TSH receptor cleavage into subunits and shedding of the A subunit; a molecular and clinical perspective. *Endocr Rev*. 2016; 37:114–134. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1098>
4. Smith TJ, Hegedus L, Douglas RS. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res. Clin Endocrinol Metab*. 2012; 26(3):291–302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.10.002>
5. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L: Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:930–934. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7242>
6. Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: Thyrotropin receptor epitope and human leukocyte antigen in Graves' disease. *Front Endocrinol*. 2016;7:120. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00120>
7. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:82–90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.009>
8. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedus L. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:661–666. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.5.661>
9. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, et al. Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4873–4880. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1402>
10. Свириденко Н.Ю. Функциональная автономия при эндемическом зобе. *Проблемы эндокринологии*. 2005;1:40–42. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20051140-41>
11. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26(10): 1343–1421. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
12. Российская ассоциация эндокринологов. Национальные рекомендации: Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса–Базедова), узловым/многоузловым зобом. М.; 2014. [Rossijskaya associaciya endokrinologov. Nacional'nye rekomendacii: Tireotoksikoz s diffuznym zobom (diffuznyj toksicheskij zob, bolezn' Grejvsa–Bazedova), uzlovym/mnogouzlovym zobom. M.; 2014. (In Russ.)]
13. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr. Pract*. 2011; 17(3): 456–520. doi: <https://doi.org/10.4158/ep.17.3.456>
14. Nystrom HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003–2005. *Clin Endocrinol*. 2013;78: 768–776. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12060>
15. McLeod DS, Caturegli P, Cooper DS, Matos PG, Hutfless S. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. *JAMA*. 2014;311:1563–1565. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.285606>
16. Свириденко Н.Ю. *Тиреотоксикоз*. Национальное руководство «Общая врачебная практика» / под ред. И.Н. Денисова, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. С. 677–689. [Sviridenko NYu. Tireotoksikoz. Nacional'noe rukovodstvo «Obshchaya vrachebnaya praktika» / pod redakciej red. I.N. Denisova, O.M. Lesnyak. M.: GEOTAR-Media; 2013. S. 677–689 (In Russ.)]
17. van de Ven AC, Netea-Maier RT, de Vegt F, Ross HA, Sweep FC, Kiemeny LA, Smit JW, Hermus AR, den Heijer M. Associations between thyroid function and mortality: the influence of age. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2):183–191. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1070>
18. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:431–443. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.105>
19. Дедов И.И., Калашников В.Ю., Терехин С.А., Головенко Е.Н., Свириденко Н.Ю., Мелкозеров К.В., Парфененкова А.А., Копылов Ф.Ю., Грибанова А.В. Фатальный спазм коронарной артерии у пациента с тиреотоксикозом. // *Кардиология*. — 2012. — Т.52. — №11. — С.92–96 [Dedov II, Kalashnikov VYu, Terekhin SA, Golovenko EN, Sviridenko NYu, Melkozzerov KV, Parfenenkova AA, Kopylov FYu, Gribanova AV. Fatal'nyj spazm koronarnoj arterii u pacienta s tireotoksikozom. *Kardiologiya*. 2012;52(11):92–96 (In Russ.)]
20. Свириденко Н.Ю., Тугеева Э.Ф., Арипов М.А., Бузиашвили Ю.И. Функциональный резерв сердца и показатели левого желудочка у больных диффузным токсическим зобом после медикаментозного восстановления эутиреоза тиамазолом. // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т.55. — №3. — С.21–24. [Sviridenko NY, Tugeeva EF, Aripov MA, Buziashvili Yul. Cardiac functional reserve and left ventricular parameters in patients with diffuse toxic goiter after drug correction of euthyroidism with thiamazol. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(3):21-24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955321-24>
21. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И., Ремизов О.В. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия / Под редакцией академика РАН И.И. Дедова и академика РАН Г.А. Мельниченко. М.: МАИ-ПРИНТ; 2012. 143 с. [Sviridenko NYu, Belovalova IM, Sheremeta MS, Tabeeva KI, Remizov OV. Bolezn' Grejvsa i endokrinnyaya oftal'mopatiya / Pod redakciej akademika RAN I.I. Dedova i akademika RAN G.A. Mel'nichenko. M.: MAI-PRINT; 2012. 143 s (In Russ.)]
22. Fadееv V. Clinical Aspects of Thyroid Disorders in the Elderly *Thyroid international*. 2007;3:4–15
23. Ceresini G, Ceda GP, Lauretani F, Maggio M, Usberti E, Marina M, Bandinelli S, Guralnik JM, Valenti G, Ferrucci L. Thyroid status and 6-year mortality in elderly people living in a mildly iodine-deficient area: the aging in the Chianti Area Study. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61:868–874
24. Sohn SY, Lee E, Lee MK, Lee JH. The Association of Overt and Subclinical Hyperthyroidism with the Risk of Cardiovascular Events and Cardiovascular Mortality: Meta-Analysis and Systematic Review of Cohort Studies. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(4):786–800. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.728>
25. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(20):2055–2065. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5161>
26. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):724–734. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.193>
27. Kahaly GJ, Olivo PD. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2017;376(2): 184. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1614624>
28. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):107–113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.003>

29. Kahaly GJ, Diana T. TSH receptor antibody functionality and nomenclature. *Front Endocrinol*. 2017;8:28. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00028>
30. Kiefer FW, Klebermass-Schrehof K, Steiner M, Worda C, Kasprian G, Diana T, Kahaly GJ, Gessl A. Fetal/neonatal thyrotoxicosis in a newborn from a hypothyroid woman with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):6–9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2999>
31. Goichot B, Bouee S, Castello-Bridoux C, Caron P. Survey of clinical practice patterns in the management of 992 hyperthyroid patients in France. *Eur Thyroid J*. 2017;6(3):152–159. doi: <https://doi.org/10.1159/000453260>
32. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):339–360. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70190-0](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70190-0)
33. Erdogan MF, Anil C, Cesur M, Baskal N, Erdogan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid*. 2007;17(3):223–228. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2006.0104>
34. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, Halls JM. Color-flow Doppler sonography in Graves disease: thyroid inferno. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(4):781–784. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.150.4.781>
35. Bogazzi F, Vitti P. Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(2):70–71. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0692>
36. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce S.H. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2018; 7(4): 167–186. doi: <https://doi.org/10.1159/000490384>
37. Wang J, Zhang R Evaluation of 99mTc-MIBI in thyroid gland imaging for the diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Radiol*. 2017;90(1071):20160836. doi: <https://doi.org/10.1259/bjr.20160836>
38. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Голицын С.П., Бакалов С.А., Сердюк С.Е. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике. (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы). // *Российский кардиологический журнал*. — 2012. — Т.2. — №94. — С.63–71. [Sviridenko NYu, Platonova NM, Molashenko NV, Golitsyn SP, Bakalov SA, Serdyuk SE. Endocrine Aspects Of Amiodarone Therapy In Clinical Practice (Follow-Up And Treatment Algorithm For Patients With Thyroid Dysfunction). *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(2):63-71. (In Russ.)]
39. Yang J, Zhu YJ, Zhong JJ, Zhang J, Weng WW, Liu ZF, Xu Q, Dong MJ. Characteristics of antithyroid drug-induced agranulocytosis in patients with hyperthyroidism: a retrospective analysis of 114 cases in a single institution in China involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years. *Thyroid*. 2016(5);26:627–633. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0439>
40. Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol*. 2004;61(5):589–594. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02135.x>
41. Свириденко Н.Ю., Колода Д.Е. Анти tireoидные средства. В кн.: Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2013. С. 85–90. [Sviridenko NYu, Koloda DE. Antitireoidnye sredstva. V kn.: Racional'naya farmakoterapiya zabolevanij endokrinnoj sistemy i narusheniya obmena veshchestv: Rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachej / Pod obsch. red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. M.: Litterra, 2013. С. 85–90. (In Russ.)]
42. Laurberg P, Berman DC, Andersen S, Bulow Pedersen I: Sustained control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2011;21(9):951–956. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0039>
43. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3474–3481. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030185>
44. Emiliano AB, Governale L, Parks M, Cooper DS. Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2227–2233. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2752>
45. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, Montori VM. Antithyroid drugs — the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. *Thyroid*. 2016;26(8):1144–1145. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0222>
46. Hallberg P, Eriksson N, Ibanez L, Bondon-Guitton E, Kreutz R, Carva-jal A, et al. Genetic variants associated with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a genome-wide association study in a European population. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:507–16
47. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;335(9):905–917. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra042972>
48. Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(3):619–629. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.12336>
49. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD003420. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003420.pub4>
50. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, Tanaka T, Ogo A, Yoshizumi H, Kaise K, Higashi K, Tanabe M, Shimazu S, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. BBGD Study Group. Short-term effects of beta-adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med*. 2012;51(17):2285–2290. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7302>
51. Struja T, Fehlbeg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, Schuetz P. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017;176:87–97
52. Diana T, Krause J, Olivo PD, Konig J, Kanitz M, Decallonne B, Kahaly GJ: Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol*. 2017;189:304–309
53. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, Milkos AB, Ward LS: Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment. *Thyroid*. 2015;25:12821290
54. Donovan PJ, McLeod DS, Little R, Gordon L. Cost-utility analysis comparing radioactive iodine, anti-thyroid drugs and total thyroidectomy for primary treatment of Graves'disease. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(6):595–603. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0527>
55. Фомин Д.К., Свириденко Н.Ю., Румянцев П.О. Терапия радиоактивным йодом. В кн.: Национальное руководство: Эндокринология / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 381–390. [Fomin DK, Sviridenko NYu, Rummyancev PO. Terapiya radioaktivnym jodom. V kn.: National'noe rukovodstvo: Endokrinologiya / Pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. M.: GEOTAR-Media, 2016. S. 381-390. (In Russ.)]
56. ICRP, 2000. Pregnancy and Medical Radiation. ICRP Publication 84. Ann. ICRP 30 (1).
57. American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurlley JR, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 1311 : practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2011;21(4):335-46. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0403>
58. Berg GE, Nyström EH, Jacobsson L, Lindberg S, Lindstedt RG, Mattsson S, Niklasson CA, Norén AH, Westphal OG. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in a pregnant women. *J Nucl Med*. 1998;39(2):357–361
59. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(3):479–90. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x>
60. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 1311 3.0. *J Nucl Med*. 2012;53(10):1633-51. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105148>

61. Ross D.S. (2015) Radioiodine Treatment in Patients with Graves' Disease. In: Bahn R. (eds) Graves' Disease. Springer, New York, NY. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2534-6_7
62. Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid*. 2013;23(5):620-625. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0258>
63. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Søre-Jensen P, Hansen JM. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med*. 1995;238(6):491-497. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1995.tb01230.x>
64. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med*. 1984;16:311(7):426-32. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM1984081631110702>
65. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гусева Т.Н., Гарбузов П.И., Бузиашвили И.И., Мельниченко Г.А. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным 131I. // *Проблемы эндокринологии*. — 2005. — Т.51. — №1. — С.3-9. [Fadeyev VV, Drozdovsky BYa, Guseva TN, Garbuzov PL., Buziashvili I.I., Melnichenko G.A. Long-term results of treatment of toxic goiter with radioactive 131I. *Problems of Endocrinology*. 2005;51(1):3-9. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20055113-9>
66. Esfahani AF, Kakhki VR, Fallahi B, Eftekhari M, Beiki D, Saghari M, Takavar A. Comparative evaluation of two fixed doses of 185 and 370 MBq 131I, for the treatment of Graves' disease resistant to antithyroid drugs. *Hell J Nucl Med*. 2005;8(3):158-161
67. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*. 2012;33(6):920-80. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1030>
68. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, Bucher HC, Müller-Brand J, Müller B. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;334(7592):514. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39114.670150.BE>
69. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131I) ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3016-21. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7639>
70. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A. Glucocorticoids and outcome of radioactive iodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):13-14. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.01938>
71. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Excess Mortality in Treated and Untreated Hyperthyroidism Is Related to Cumulative Periods of Low Serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;1:102(7):2301-2309. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00166>
72. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307-320. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9384>
73. Guo Z, Yu P, Liu Z, Si Y, Jin M: Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Endocrinol*. 2013;79(5):739-746. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12209>
74. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 2008;228(3):320-330. doi: <https://doi.org/10.1097/00000658-199809000-00005>
75. Piantanida E. Preoperative management in patients with Graves' disease. *Gland Surg*. 2017;6(5):476-481. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2017.05.09>
76. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба. // *Проблемы Эндокринологии*. 2014;60(6):67-77. [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, Rummyantsev PO, Fadeev VV, Petunina NA. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(6):67-77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460667-77>
77. Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010;31(5):702-755. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0041>
78. Yoshihara Noh JY, Watanabe Fukushita M, Matsumoto M, Suzuki N, Hoshiyama A, Suzuki A, Mitsumatsu T, Kinoshita A, Kentaro Mikura K, Yoshimura R, Sugino K, Ito K. Exposure to Propylthiouracil in the First Trimester of Pregnancy and Birth Defects: A Study at a Single Institution. *J Endocr Soc*. 2021;19(5):204. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bvaa204>
79. Эндокринные заболевания и беременность в вопросах и ответах. Руководство для врачей/под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, Ф.Ф. Бурмукуловой. Москва: Е-нот, 2024. 336 с. [Endokrinnye zabolovaniya i beremennost' v voprosakh i otvetakh. Rukovodstvo dlya vrachej/pod red. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko, F.F. Burumkulovoj. Moskva.: E-noto, 2024. 336 s. (In Russ.)]
80. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):238-249. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70086-X)
81. Lo JC, Rivkees SA, Chandra M, Gonzalez JR, Korelitz JJ, Kuzniewicz MW. Gestational thyrotoxicosis, antithyroid drug use and neonatal outcomes within an integrated healthcare delivery system. *Thyroid*. 2015;25(6):698-705. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0434>
82. Andersen SL, Olsen J, Carle A, Laurberg P. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1164-1171. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3588>
83. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves'disease. *Clin Endocrinol*. 2016;84(1):115-120. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12688>
84. Kahaly GJ, Olivo PD. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2017;376(2):184. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcl1614624>
85. McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid*. 1992;2(2):155-159. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1992.2.155>
86. Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, Bretones P, Gaucherand P, Claris O, Charrie A, Raverot V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Bournaud C. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):451-460. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0254>
87. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N: Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves'disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2157-2162
88. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2396-2403
89. Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid drugs and congenital malformations: a nationwide Korean cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;168(6):405-413. doi: <https://doi.org/10.7326/M17-1398>
90. Li H, Zheng J, Luo J, Zeng R, Feng N, Zhu N, Feng O. Congenital anomalies in children exposed to antithyroid drugs in-utero: a meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126610. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126610>
91. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
92. Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med*. 1981;305(22):1323-1326. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198111263052205>
93. Laurberg P/ Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy: time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):783-786. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02295>
94. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338:73-78. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199801083380201>

95. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1733–1738. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199206253262603>
96. Табеева К.И. Клиническое течение эндокринной офтальмопатии после хирургического лечения болезни Грейвса. *Дисс. ... к-та мед. наук. М. 2010. С 51–69.* [Tabeeva KI. Klinicheskoe techenie endokrinnoj oftal'mopatii posle hirurgicheskogo lecheniya bolezni Grejvsa. Diss. ... k-ta med. nauk. M. 2010. S 51–69. (In Russ.)]
97. Chen DY, Schneider PF, Zhang XS, Luo XY, He ZM, Chen TH. Changes in graves' ophthalmopathy after radioiodine and anti-thyroid drug treatment of Graves' disease from 2 prospective, randomized, open-label, blinded end point studies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1358484>
98. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM. European Group on Graves Orbitopathy: The 2016 European Thyroid Association/ European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5:9–26. doi: <https://doi.org/10.1159/000443828>
99. Karlsson F, Dahlberg P, Jansson R, Westermark K, Enoksson P. Importance of TSH receptor activation in the development of severe endocrine ophthalmopathy. *Acta Endocrinol.* 1989;121(2):132–141
100. Bartalena L, Macchia PE, Marcocci C, Salvi M, Vermiglio F. Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:481–487. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0257-z>
101. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, Tanda ML, Bartalena L. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1333–1337. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2130>
102. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol.* 2008;69:943–950. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03279.x>
103. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1989;321:1349–1352. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198911163212001>
104. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Curro N, Simonetta S, Ratiglia R, Beck-Peccoz P, Salvi M. Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3381–3386. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0506>
105. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM, EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):G43–G67. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
106. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):149–163. doi: <https://doi.org/10.1159/000438750>
107. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, et al. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(20):2055–2065. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5161>
108. Zhyzhneuskaya S, Addison C, Tsalidis V, Weaver JU, Razvi S. The natural history of subclinical hyperthyroidism in Graves' disease: the rule of thirds. *Thyroid.* 2016;26(6):765–769. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0470>
109. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T. 2016 guidelines for the management of thyroid storm from the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (first edition). *Endocr J.* 2016;63:1025–1064. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0336>
110. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22:263–277
111. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, et al. Japan Thyroid Association: Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid.* 2012;22:661–679. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0334>
112. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, et al. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: the taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol.* 2016;84:912–918. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12949>
113. Erkan ME, Demirin H, Asik M, Celbek G, Yildirim M, Aydin Y, Gungor A, Dogan AS. Efficiency of radioactive I-131 therapy in geriatric patients with toxic nodular goiter. *Aging Clin Exp Res.* 2012;24:714–717. doi: <https://doi.org/10.3275/8759>
114. Kang AS, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA. 2002 Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): surgery versus radioiodine. *Surgery.* 2002;132:916–923;discussion 923. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2002.128691>
115. Albino CC, Graf H, Sampaio AP, Vigarito A, Paz-Filho GJ. Thiamazole as an adjuvant to radioiodine for volume reduction of multinodular goiter. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:1781–1786. doi: <https://doi.org/10.1517/13543780802501325>
116. Zakavi SR, Mousavi Z, Davachi B. Comparison of four different protocols of I-131 therapy for treating single toxic thyroid nodule. *Nucl Med Commun.* 2009;30:169–175. doi: [10.1097/MNM.0b013e3283169148](https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283169148)
117. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, et al. Latin American thyroid society. Latin American thyroid society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:1167–1175. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000900014>
118. Akbulut A, Aydinbelge FN, Koca G. Radioiodine Treatment for Benign Thyroid Diseases. In (Ed.), *Radionuclide Treatments.* IntechOpen. 2017. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.68575>
119. Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Eckman MH. Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: dissecting an important decision. A cost-effectiveness analysis. *Thyroid.* 2004;14:933–945. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.933>
120. Wahl RA, Rimpl I, Saalabian S, Schabram J. Differentiated operative therapy of thyroid autonomy (Plummer's disease). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1998;4:78–84
121. Mishra A, Agarwal A, Agarwal G, Mishra SK. Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region. *World J Surg.* 2001;25:307–310. doi: <https://doi.org/10.1007/s002680020100>
122. Stoll SJ, Pitt SC, Liu J, Schaefer S, Sippel RS, Chen H. Thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy. *Surgery.* 2009;146:554–558;discussion 558–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.06.026>
123. Di Donna V, Santoro MG, de Waure C, Ricciato MP, Paragliola RM, Pontecorvi A, Corsello SM. 2014 A new strategy to estimate levothyroxine requirement after total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Thyroid.* 2014;24(12):1759–64. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0111>
124. Matte R, Ste-Marie LG, Comtois R, D'Amour P, Lacroix A, Chartrand R, Poisson R, Bastomsky CH. The pituitary-thyroid axis after hemithyroidectomy in euthyroid man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:377–380. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-53-2-377>
125. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg.* 2000;24:1335–1341. doi: <https://doi.org/10.1007/s002680010221>
126. Takats KI, Szabolcs I, Foldes J, Foldes I, Ferencz A, Rimanoczy E, Goth M, Dohan O, Kovacs L, Szilagyi G. The efficacy of long term thyrostatic treatment in elderly patients with toxic nodular goiter compared to radioiodine therapy with different doses. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107:70–74. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1212076>
127. Мельниченко Г.А., Ларина И.И. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение. // *Терапевтический архив.* — 2018. — Т. 90. — №10. — С.4–13. [Mel'nichenko GA, Larina II. Sindrom tireotoksikoza. Differencial'naya diagnostika i lechenie. *Terapevticheskij arhiv.* 2018; 90(10):4–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-13>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сырцова Екатерина Игоревна [Ekaterina I. Syrtsova, MD]**; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia];
ORCID: <https://doi.org/0009-0009-2521-2978>; eLibrary SPIN: 5274-6295; e-mail: syrcovae@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Medicine), Professor]; ORCID: <https://doi.org/0000-0002-8520-8702>;
eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Свириденко Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор [Natalya Yu. Sviridenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor];
ORCID: <https://doi.org/0000-0002-8538-5354>; eLibrary SPIN: 5889-6484; e-mail: natsvir@inbox.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, Dr. Sci. (Medicine)];
ORCID: <https://doi.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Беловалова Ирина Михайловна, к.м.н. [Irina M. Belovalova, MD, Cand. Sci. (Medicine)];
ORCID: <https://doi.org/0000-0002-9954-7641>; eLibrary SPIN: 7158-0658; e-mail: belovalova.irina@endocrincentr.ru

Шеремета Марина Сергеевна, д.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, Dr. Sci. (Medicine)];
ORCID: <https://doi.org/0000-0003-3785-0335>; eLibrary SPIN: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

Бессмертная Елена Григорьевна, к.м.н. [Elena G. Bessmertnaya, MD, Cand. Sci. (Medicine)];
ORCID: <https://doi.org/0000-0001-5910-6502>; eLibrary SPIN: 1273-3426; e-mail: bessmertnaya.eg@gmail.com

Яновская Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Yanovskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine)];
ORCID: <https://doi.org/0000-0002-9296-4346>; eLibrary SPIN: 4218-5028; e-mail: lenayan2005@rambler.ru

Александров Юрий Константинович, д.м.н. [Yuri K. Aleksandrov, MD, Dr. Sci. (Medicine) Professor];
ORCID: <https://doi.org/0000-0001-7581-1543>; eLibrary SPIN: 9822-2630; e-mail: yka2000@mail.ru

Ясюченя Валентина Сергеевна [Valentina S. Yasuchenia, MD]; ORCID: <https://doi.org/0000-0002-7624-7953>;
eLibrary SPIN: 3810-5848; e-mail: loveissiberia@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 14.11.2025. Рукопись одобрена: 25.11.2025. Received: 14.11.2025. Accepted: 25.11.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Бессмертная Е.Г., Яновская Е.А., Александров Ю.К., Ясюченя В.С., Сырцова Е.И. Новые клинические рекомендации: «Тиреотоксикоз с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом» // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2025. — Т. 21. — №3. — С. 32–55. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12839>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Sviridenko NYu, Platonova NM, Belovalova IM, Sheremeta MS, Bessmertnaya EG, Yanovskaya EA, Alexandrov YuK, Yasuchenia VS, Syrtsova EI. New clinical guidelines: "Thyrotoxicosis associated with diffuse goiter (Graves' disease), nodular and multinodular goiter. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(3):32–55. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12839>

