

населения арктической зоны Якутии. Артериальная гипертония порой трудно корригируется монотерапией гипотензивными препаратами. Установлено, что при артериальной гипертонии возрастает 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Транспортная отдаленность, изменение традиционного уклада жизни, однообразное углеводно-жировое питание, дороговизна продуктов растительного происхождения, а также отсутствие на местах эффективных современных комбинированных гипотензивных препаратов приводят к неуклонному росту заболеваемости болезнями системы кровообращения, приводящему к таким грозным ослож-

нениям, как ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт. Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений диктует необходимость дальнейшего углубленного изучения всех факторов, влияющих на формирование здоровья населения в труднодоступных районах Якутии.

*Исследование проводилось в рамках НИР ЯНЦ КМП «Вклад метаболического синдрома в развитие атеросклероза коронарных артерий у жителей Якутии», НИОКР «Разработка новых технологий лечения и прогнозирования риска артериальной гипертонии и инсульта в Республике Саха (Якутия)» (Госконтракт №1133).*

## Литература

1. Здравоохранение в Республике Саха (Якутия): Статистический сборник / Саха (Якутия)стат. – Якутск, 2016. – 159 с.  
Health in the Republic Sakha (Yakutia): statistical collection / Sakha (Yakutia) stat. – Yakutsk, 2016. – 159 p.
2. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R. Conroy, K. Pyörälä, A. Fitzgerald // Eur Heart J. 2003 Jun;24(11):987-1003.
3. De Backer Guy. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) / Guy De Backer, Ettore Ambrosioni, Knut Borch-Johnsen [et al.] // European Heart Journal, Volume 24, Issue 17, 1 September 2003. – P. 1601–1610.

## Т.К. Сунхалырова, В.В. Додохов, Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов ДИФФУЗНО-ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.27

УДК 616.441-008.61 (575.162)

В статье представлены исторические и современные представления о диффузно-токсическом зобе (ДТЗ), о новых подходах в лечении, диагностике и результаты исследований зарубежных и отечественных ученых о роли генетических факторов в развитии ДТЗ. В Республике Саха (Якутия) доля ДТЗ в структуре эндокринной патологии занимает 2,3%. По частоте встречаемости ДТЗ на первых местах находятся арктические районы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, генетические маркеры, генетическая предрасположенность.

The article presents historical and modern ideas about Graves' disease (GD), new approaches in treatment and diagnostics and the results of studies of foreign and domestic scientists on the role of genetic factors in the development of GD. In the Republic of Sakha (Yakutia), the share of GD in the structure of endocrine pathology ranks 2.3%. The Arctic regions are in the first places by the frequency of occurrence of GD.

**Keywords:** thyroid gland, Graves' disease, thyrotoxicosis, genetic markers, genetic predisposition.

Диффузно-токсический зоб (ДТЗ) – генетически обусловленное аутоиммунное заболевание. Нарушения передаются по наследству от родителей к детям. Стойкое патологическое повышение продукции тиреоидных гормонов происходит из-за тиреостимулирующих антител, которые более активны, чем тиреоидные гормоны, и действуют дольше. По сути, антитела имитируют действие естественного тиреоидного гормона, они способны усиливать синтез и секрецию тиреоидных гормонов. Антитела образуются в результате выработки организмом

«неправильных» Т-лимфоцитов (супрессоров), которые вместо контроля адекватности иммунного ответа начинают разрушать щитовидную железу.

Первые упоминания об этом заболевании сделаны в 1722 г. ирландским врачом Ивес С., а затем в 1786 г. более подробно описал английский врач Парри (1786 г.). Наиболее известное описание этого заболевания сделано в 1835 г. Робертом Грейвсом, а в 1840 г. немецкий врач Карл Базедов подробно описал 4 случая течения заболевания и выделил классическую «мерзбургскую триаду» характерных симптомов: пучеглазие, зоб и тахикардия.

Мнения исследователей о генетической обусловленности этого заболевания расходятся. Одни авторы считают, что оно наследуется по AR-типу, другие – по AD-типу, а некоторые утверждают, что имеет место многофакторный (полигенный) тип наследования.

Генетические исследования показывают, что если один из монозигот-

ных близнецов болен диффузным токсическим зобом, то для другого риск заболеть составляет 60%; в случае dizиготных пар этот риск равен лишь 9%.

Выдающийся отечественный клиницист С.П. Боткин (1884 г.) писал о влиянии психической травмы как на развитие, так и течение ДТЗ. Также, по данным советского эндокринолога Н.А. Шерешевского, у 80% больных этим заболеванием в анамнезе установлены психические травмы. В.Г. Баранов с соавт. (1961) установили связь с психической травмой у 7,5% опрошенных из 480 больных этим заболеванием. А по мнению Trotter и др. (1962), психическая травма явной связи с развитием заболевания не имеет.

Ученые также предполагают о взаимосвязи развития ДТЗ с обеспеченностью организма цинком. В исследованиях Д.С. Виниченко с соавт. (2016 г.) показано, что у больных диффузно-токсическим зобом в 70% случаев уровень цинка в волосах снижен [12].

ЯНЦ КМП: **СУНХАЛЫРОВА Татьяна Константиновна** – м.н.с., **ДОДОХОВ Владимир Владимирович** – к.б.н., с.н.с., ст. преподаватель ФГБОУ ВО «Якутская ГСХА», dodoxv@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., solnishko\_84@inbox.ru, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – гл.н.с.-руковод. отдела, hariton\_kurtanov@mail.ru.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, включая ДТЗ и аутоиммунный тиреоидит (АИТ), являются распространенными и затрагивают до 5% населения в целом. За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании генетического вклада в этиологию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Были идентифицированы и охарактеризованы несколько генов восприимчивости к этим заболеваниям. Так были обнаружены гены предрасположенности к ДТЗ, АИТ, а также к обоим заболеваниям.

Считается, что ДТЗ является заболеванием, при котором генетические особенности иммунитета реализуются на фоне факторов окружающей среды, таких как стресс, вирусные инфекции, применение противовирусных препаратов, избыток в организме йода.

Первым идентифицированным локусом гена предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы был локус генома человека – лейкоцита-антигена DR (HLA-DR) [26].

В настоящее время установлено тесное сцепление ряда антигенов большого комплекса гистосовместимости (DW3, CW4, B8, BO3, B27, A3, AT A28) и ДТЗ. В большинстве случаев описывается наличие у больных диффузным токсическим зобом аллели HLA-B8 BW-35. Доказана также связь заболевания с антигенами HLA DR3. При этом сообщается о росте частоты встречаемости антигена HLA DW3 у лиц с рецидивами тиреотоксикоза [2, 13, 15, 18, 23, 24, 27].

Исследование кавказских больных с ДТЗ показало высокую распространенность гаплотипа DRB1\*03 DQA1\*05 DQB1\*02, что указывает на ассоциацию с заболеванием [30].

При изучении распределения аллелей локусов HLA-B, C, DRB1, DQA1 и DQB1 среди 500 пациентов и контрольных групп из Великобритании было отмечено, что самая сильная связь была с HLA\*С, а следующим, наиболее сильно ассоциированным локусом был DRB1 [20].

В 2011 г. (Chen et al.) были опубликованы результаты исследований ассоциации HLA с ДТЗ у азиатского населения, в котором авторы обнаружили, что HLA-DPB1\*05:01 был основным геном, предрасполагающим к ДТЗ среди китайцев-ханьцев.

Сравнительно мало исследований по HLA-ассоциациям с GD были проведены среди представителей негроидной расы. И в основном исследо-

вания проводились на ограниченном числе пациентов, и только в исследованиях М.А. Омаг с соавт. обнаружена ассоциация с вариантом DRB1\*03 [25].

Итальянскими исследователями были обнаружены три SNP маркера rs13097181, rs763313 и rs6792646 – в локусе 3q, которые показали незначительную ассоциацию ( $p < 0,05$ ). Также обнаружены значительные ассоциации с геном тиреотропного гормонального рецептора (TSHR), цитотоксическим геном Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4) и геном тиреоглобулина (TG) [21].

В настоящее время достаточно изучена роль иммунологических и генетических факторов в развитии ДТЗ [1, 2, 7], в последние годы стали актуальны исследования в области использования иммунологических, генетических и морфологических маркеров в прогнозировании результатов консервативного и оперативного лечения ДТЗ [1, 9].

В ходе исследования Л.В. Трухина выявила наиболее информативные факторы риска постоперационного рецидива ДТЗ, к которым относятся иммунологические показатели АТ и рТТГ и АТ к ТПО. Также в ее работе показано, что полиморфизм генетических маркеров D6S1271 и D6S2414 (HLA DQ) невозможно использовать для прогнозирования исходов хирургического лечения [16].

Диагностика ДТЗ состоит из исследования гормонов щитовидной железы, визуально-пальпаторной оценки и ультразвукового исследования. Основные жалобы пациентов связаны с сердечно-сосудистыми (тахикардия), неврологическими нарушениями и эндокринной офтальмопатией (офтальмопатия Грейвса, аутоиммунная офтальмопатия). При осмотре щитовидная железа диффузно увеличена, безболезненна, подвижна, умеренной плотности, из-за значительного кровоснабжения может прослушиваться систолический шум. При исследовании гормонов повышена концентрация свободного тироксина и трийодтиронина, снижена продукция тиреотропного гормона. При УЗИ выявляются диффузное увеличение щитовидной железы, гипозоногенность структуры, значительное усиление кровотока в ткани, при проведении скинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$  – диффузное усиление захвата изотопа железой ( $^{131}\text{I}$  и  $^{99m}\text{Tc}$ ). «На ЭКГ отмечают учащение сердечных сокращений, наблюдают высокие заостренные зубцы Р и Т, в осложненных случаях – мерцание предсердий, экс-

трасистолию, депрессию сегмента ST, отрицательный зубец Т. У 1/3 больных выявляют признаки гипертрофии левого желудочка функционального характера, исчезающие после устранения тиреотоксикоза» [5].

В 1871 г. Листером была проведена первая в мире операция по поводу ДТЗ. В России первое хирургическое вмешательство на щитовидную железу при ДТЗ выполнено И.Д. Сарычевым в 1893 г. в Москве [10]. Разработанная О.В. Николаевым (1952 г.) методика резекции щитовидной железы была широко распространена в СССР. Эффективный метод консервативного лечения с использованием тиреостатических препаратов был предложен Е.В. Astwood в 1943 г.

В настоящее время существует три основных метода лечения ДТЗ – медикаментозный, хирургический и радиологический. Отношение к последней методике у разных стран неоднозначное [11]. Основным и широко распространенным подходом из-за относительно высокого лечебного эффекта является консервативная терапия. Но терапия тиреостатиками имеет свои недостатки по причине высокого риска рецидива заболевания и возникновения осложнений. Во многих европейских странах, США и Канаде все большее значение приобретает использование искусственного радиоактивного изотопа йода ( $^{131}\text{I}$ ), так как является относительно простым и наиболее экономичным. При этом многие исследователи полагают, что радиоiodтерапия отрицательно влияет на течение эндокринной офтальмопатии (ЭОП) [2, 22, 29, 31]. В исследованиях, проведенных А.В. Древалем, А.Ф. Цыб и др. (2007), ухудшение течения ЭОП после радиоiodтерапии наблюдалось у 47,7% больных. При этом они утверждают, что проведение лечения офтальмопатии до применения радиоiodтерапии улучшает течение эндокринной офтальмопатии после радиоiodтерапии [11].

Эффективность радиоiodтерапии при тиреотоксикозе подтверждается российскими и украинскими врачами [6, 8]. Исследования, проведенные в 2014-2015 гг. Е.В. Крижановской и С.А. Набоковым, показали, что в период до 4 мес. после терапии только у 6,7% больных был отмечен тиреотоксикоз, в последующем рецидивов заболевания не было выявлено, осложнение эндокринной офтальмопатии было отмечено у одного пациента [8].

В последнее время в ряде европейских стран, а также в США широко

применяется тиреоидэктомия (полное удаление щитовидной железы) с последующим использованием заместительной гормональной терапии в течение всей жизни.

В России в отличие от других стран лечение больных ДТЗ проводится консервативным методом, хирургическое вмешательство проводится в основном при рецидивах заболевания. При рецидивах тиреотоксикоза после хирургического лечения и консервативной терапии применяется радиоiodотерапия [28]. При хирургическом лечении ДТЗ применяется субтотальная резекция по методике О.В. Николаева, при этом оставляют 4-6 г ткани.

В клинике Самаркандского государственного медицинского института был проведен анализ двух методов хирургического вмешательства по поводу ДТЗ. В первой группе исследованных больных после хирургического вмешательства сохраняли около 8 г, а во второй группе – около 2 г паренхимы щитовидной железы. Так, рецидив заболевания в первой группе оперированных больных составил 11,1%, а во второй группе рецидивов не наблюдалось. Таким образом, сохранение 2-3 г паренхимы щитовидной железы при тотальной тиреоидэктомии дает возможность сохранения гормонального статуса без риска возникновения рецидива ДТЗ [17].

В 2012 г. были опубликованы результаты исследования применения внутривенной озонотерапии у больных ДТЗ наряду с традиционным лечением, где сравнительный анализ показал, что использование инфузионной озонотерапии благотворно влияет на регрессию симптомов и ускоряет темпы возникновения эутиреоза [14].

В структуре эндокринной патологии заболевания щитовидной железы находятся на втором месте [19]. В Российской Федерации частота встречаемости ДТЗ составляет около 1%.

Считается, что Якутия относится к йоддефицитным регионам, на территории республики есть районы с антропогенным загрязнением биосферы (промышленные районы), районы, в которых были произведены подземные ядерные взрывы с выбросом изотопов плутония в атмосферу. Также огромную роль в загрязнении биосферы сыграло строительство одного из крупнейших водохранилищ Сибири. При строительстве Вилюйской ГЭС были затоплены огромные территории тайги, основную составляющую леса занимали хвойные деревья, при разложении которых выделяются множество зобогенных микроэлементов [4].

По состоянию на 2017 г. число зарегистрированных с диагнозом ДТЗ составило 1274 больных, это 2,3% от всех больных с эндокринной патологией (54765 больных).

Как видно из таблицы, наибольшее количество больных ДТЗ встречается в г. Якутске, в промышленных районах (Мирнинский, Нюрбинский, Нерюнгринский), а также сельскохозяйственных районах. По мнению В.И. Гагарина с соавт. (2002), это объясняется тем, что в этих группах районов единственным источником питьевой воды являются непроточные водоемы.

Анализ частоты встречаемости ДТЗ по отношению к средней численности населения показывает, что наибольшая частота встречаемости ДТЗ наблюдается в арктических (северных) районах Якутии: Момском (0,73), Булуномском (0,65), Абыйском (0,56), а также в Чурапчинском районе (0,50).

В заключение можно сделать вывод, что развитие ДТЗ является результатом не только экологических (средовых), но и генетических факторов. По данным ГБУ РС (Я) «Якутский республиканский эндокринологический диспансер», в 2017 г. число больных диффузно-токсическим зобом составило 1274 больных, а в 2015 г. – 1298 чел., т.е. за последние два года значительного сдвига числа больных не наблюдается. И на основании вышеперечисленных данных отечественных и зарубежных исследователей можно с уверенностью сказать, что изучение генетических факторов в развитии диффузно-токсического зоба у жителей Республики Саха (Якутия) остается актуальным.

## Литература

1. Антигены HLA при диффузном токсическом зобе / И.И. Дедов [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 1991. – № 1. – с. 4-5.
2. Dedov I.I. Antigens HLA for diffuse toxic goiter / I.I. Dedov [et al.] // Problems of endocrinology. – 1991. – № 1. – P. 4-5.
3. Балаболкин М.И. Эндокринология: учебник / М.И. Балаболкин – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 416 с.
4. Balabolkin M.I. Endocrinology: a textbook / M.I. Balabolkin. – 2 nd edition, revised and enlarged. – M.: Universum Publishing, 1998. – 416 p.
5. Влияние лечения радиоактивным йодом на течение эндокринной офтальмопатии / А.В. Древал [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – 33-40 с.
6. Effect of treatment with radioactive iodine on the course of endocrine ophthalmopathy //

## Список районов РС(Я) с наибольшей распространенностью ДТЗ\*

Район	Число больных	Среднегодовая численность населения	% по отношению к средней численности населения
г.Якутск	273	324651	0,08
Мирнинский	133	72914	0,18
Чурапчинский	97	19200	0,50
Нюрбинский	71	24135	0,29
Булуномский	55	8404	0,65
Алданский	47	39858	0,12
Нерюнгринский	45	74986	0,06
Таттинский	44	16358	0,27
Вилюйский	39	24719	0,16
Момский	30	4099	0,73
Абыйский	23	4044	0,56
Усть-Майский	23	7368	0,31
Всего по РС (Я)	1274	962 835	0,13

\* За 2017 г. (по данным ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский эндокринологический диспансер»).

A.V. Drevall' [et al.] / Clinical and experimental thyroidology. – 2007. – P. 33-40.

4. Гагарин В.И. Йоддефицитные заболевания у населения Республики Саха (Якутия) / В.И. Гагарин, М.А. Федорова, Л.К. Туркебаева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2002. – 88-90 с.

Gagarin V.I. Iodine deficiency diseases in the population of the Republic of Sakha (Yakutia) / V.I. Gagarin, M.A. Fedorova, L.K. Turkebaeva // Far Eastern Medical Journal. – 2002. – P. 88-90.

5. Дедов И.И. Эндокринология: национальное руководство. Краткое издание / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 741 с.

Dedov I.I. Endocrinology: national leadership. Short Edition / I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. – M.: GEOTAR – Media, 2013. – 741 p.

6. Из опыта лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом / М.Н. Санчес [и др.] // Украинский радиологический журнал. – 2012. – №3. – С. 324-326.

From the experience of treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine / M.N. Sanches [et al.] // Ukrainian Radiological Journal. – 2012. – №3. – P. 324-326.

7. Котова Г.А. Диффузный токсический зоб / Г.А. Котова // Клиническая Эндокринология. – СПб.: Питер, 2002. – С. 131-150.

Kotova G.A. Diffuse toxic goiter / G.A. Kotova // Clinical Endocrinology. – 2002. – P. 131-150.

8. Крижановская Е.В. Использование фиксированной активности I-131 500 МБк при лечении больных диффузно-токсическим зобом / Е.В. Крижановской, С.А. Набоков // Достижения: сб. тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». – 2016. – 282 с.

Krizhanovskaya E.V. The use of fixed activity of I-131 500 MBK in the treatment of patients with diffuse-toxic goiter / E.V. Krizhanovskaya, S.A. Nabokov // Achievements: Sat. Theses of the VII All-Russian Congress of Endocrinologists. FGBU «Endocrinology Research Center» of the Ministry of Health of Russia; Ministry of Health of the Russian Federation; Public organization «Russian Association of Endocrinologists». – 2016. – 282 p.