



Прогностические факторы, влияющие на частоту ремиссии болезни Грейвса после тиреостатической терапии

Н.В. Дрогашевская, Е.А. Жилина, Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, Н.А. Петунина ✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉ napetunina@mail.ru

Аннотация

Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) – одно из наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы и одна из основных причин развития тиреотоксикоза в регионах с нормальным йодным обеспечением. На сегодняшний день возможны варианты лечения данного заболевания, каждый из которых сопряжен с определенными рисками развития осложнений. Основной задачей врача является выбор наиболее оптимального метода для достижения стойкой ремиссии. В связи с этим большое внимание уделяется изучению предикторов ремиссии, особенно после лечения антигипотиреоидными средствами, ввиду их распространенного использования в качестве начальной терапии. Настоящая статья посвящена рассмотрению данных факторов достижения ремиссии на фоне тиреостатической терапии.

Ключевые слова: Болезнь Грейвса, лечение болезни Грейвса, факторы ремиссии.

Для цитирования: Дрогашевская Н.В., Жилина Е.А., Мартиросян Н.С. и др. Прогностические факторы, влияющие на частоту ремиссии болезни Грейвса после тиреостатической терапии. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 6–12. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00250

Predicting remission of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs

Natalya V. Drogashevskaya, Ekaterina A. Zhilina, Narine S. Martirosyan, Milena E. Telnova, Ekaterina V. Goncharova, Irina A. Kuzina, Nina A. Petunina ✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉ napetunina@mail.ru

Abstract

Graves' disease (GD) is among the most prevalent organ-specific diseases and is one of the most common causes of hyperthyroidism in regions with normal iodine supply. Current therapeutic strategies for the treatment of patients with GD include antithyroid drugs (ATD), thyroid ablation with radioiodine and surgery, which of them is associated with certain risks of complications. The main task of the doctor is to choose the most optimal method to achieve stable remission. In this regard, much attention is paid to the study of predictors of remission, especially after antithyroid drug treatment due to their widespread use as initial therapy. This article is devoted to the consideration of prognostic factors for Graves' disease remission after antithyroid drug treatment.

Key words: Graves' disease, Graves' disease treatment, antithyroid agents, prognostic factors.

For citation: Drogashevskaya N.V., Zhilina E.A., Martirosyan N.S. et al. Predicting remission of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 6–12. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00250

Введение

Стратегия лечения болезни Грейвса (БГ) требует комплексной оценки состояния пациента, факторов риска рецидива и сопутствующей патологии. На сегодняшний день возможны три варианта терапии: прием антигипотиреоидных средств, деструкция щитовидной железы (ЩЖ) путем радиойодтерапии (РЙТ) или хирургический – полное удаление ЩЖ. Любой из вариантов лечения связан с определенными ограничениями и рисками развития осложнений. Традиционно в качестве терапии 1-й линии в Российской Федерации используется медикаментозная терапия ввиду своей безопасности, доступности и удобства контроля течения болезни. Целью написания данной статьи является оценка факторов, влияющих на длительность ремиссии на фоне консервативной терапии тиреостатическими препаратами.

БГ представляет собой системное аутоиммунное заболевание, возникающее вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), сопровождающееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией. Заболевание встречается у лиц различного возраста, в 5–10 раз чаще у женщин, чем у мужчин [1]. Классическим проявлением заболевания считается специфическая триада симптомов: зоб (увеличение объема ЩЖ более 18 мл у женщин и 23 мл у мужчин), тахикардия и экзофтальм. Однако нередко БГ протекает на фоне нормального объема ЩЖ. Основными экстратиреоидными проявлениями системного аутоиммунного процесса к рецептору ТТГ являются эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия. Циркулирующие стимулирующие АТ-рТТГ, связываясь

с рТТГ, усиливают выработку внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, что приводит к гиперплазии ЩЖ и нерегулируемой гиперпродукции и гиперсекреции тиреоидных гормонов. В настоящее время БГ относится к заболеваниям, имеющим хорошо изученную генетическую основу. Близнецовые исследования показали, что 80% восприимчивости к БГ является генетической [2]. Установлено, что БГ ассоциирована с гаплотипами HLA-DR3 и HLA-DR4 [3]. Полиморфизм генов *CTLA-4*, контролирующих Т-клеточную инактивацию, гена *PTPN22*, который кодирует тирозин-фосфатазу, и гена *IL2RA*, кодирующего рецептор активации интерлейкина-2, также ассоциированы с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний, в том числе БГ [4]. Факторы окружающей среды, такие как курение, стресс, беременность, также предрасполагают к манифестации БГ [5].

Диагностика БГ основывается на подтверждении синдрома тиреотоксикоза и аутоиммунной этиологии гипертиреоза. Уровень ТТГ в сыворотке как самостоятельный тест превосходит по чувствительности и специфичности все остальные и может быть рекомендован пациентам при подозрении на тиреотоксикоз [6]. Для подтверждения и оценки степени тяжести синдрома тиреотоксикоза следует также определить уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови – св. Т4 и св. Т3 [7]. Специфическим диагностическим маркером БГ при дифференциальной диагностике синдрома тиреотоксикоза является положительный уровень АТ-рТТГ [8]. Антитела к рТТГ рассматриваются не только как диагностический, но и прогностический маркер течения БГ.

На сегодняшний день выделяют три функциональных типа АТ-рТТГ:

1. Стимулирующие антитела, которые подобно ТТГ, связываются с тиреоидными клетками и стимулируют их.
2. Блокирующие антитела – блокируют стимуляцию тиреоцитов ЩЖ и могут приводить к гипотиреозу.
3. Нейтральные антитела, которые могут активировать сигнальные пути, отличные от циклического аденозинмонофосфата, и индуцировать апоптоз тиреоцитов.

При БГ вырабатываются все типы антител, считается что их соотношение может меняться, приводя к смене функциональной активности ЩЖ. Большинство иммунометрических исследований в настоящее время выявляют факт наличия или отсутствия АТ-рТТГ, а также их концентрацию в сыворотке, но не позволяют оценить их биологическую активность [9]. Метаанализ 21 исследования показал, что диагностическая чувствительность и специфичность определения ТВИ (англ. *TSH-binding inhibitory immunoglobulins* – иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ) методами II и III поколения составляют соответственно 97% и 98% [10]. В противоположность этому, биологические исследования, базирующиеся на клеточных технологиях, позволяют отличить стимулирующие (TSAb) и блоки-

рующие антитела к ЩЖ. Однако данный биологический метод дорог, трудоемок и не применяется в рутинной клинической практике [11].

Подходы к использованию различных методов диагностики БГ варьируют в разных странах. Помимо оценки функции ЩЖ и АТ-рТТГ, большинство клиницистов предлагают проводить ультразвуковое исследование ЩЖ и, несколько реже, скинтиграфию ЩЖ. Крайне редко возникает необходимость в проведении компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) или позитронно-эмиссионной КТ (ПЭТ-КТ). Проведение КТ/МРТ рекомендуется для исключения компрессии трахеи и пищевода при зобе большого размера и соответствующих симптомах [12]. Ультразвуковое исследование является информативным, неинвазивным и удобным методом исследования, которое может быть выполнено уже при первичном обследовании пациента. Оно позволяет дополнить диагностическую информацию, выявить узловые образования и не несет лучевой нагрузки [12]. Ультразвуковая картина ЩЖ при БГ характеризуется сниженной эхогенностью, однородной эхоструктурой. С целью оценки кровоснабжения ЩЖ проводится цветное доплеровское картирование, при БГ отмечается выраженное усиление [13]. До назначения тиреостатиков при доплерографии для БГ в типичном случае характерен пульсирующий паттерн, который называют «пылающей ЩЖ» (*thyroid inferno*): множественные мелкие участки усиления интратиреоидного кровотока диффузно распределены в ЩЖ [14].

Характерной ультразвуковой картины в сочетании с повышенным уровнем АТ-рТТГ при типичной клинической и лабораторной картине вполне достаточно для постановки диагноза БГ, и необходимость в проведении скинтиграфии ЩЖ в этих случаях обычно отсутствует. Скintiграфия ЩЖ может быть рекомендована в сомнительных ситуациях, при наличии многоузловой зоба для исключения функциональной автономии и перед проведением РЙТ.

Выбор стратегии лечения БГ требует комплексной оценки состояния пациента, факторов риска рецидива и сопутствующей патологии. На сегодняшний день возможны три варианта терапии: прием анти тиреоидных средств, деструкция ЩЖ путем РЙТ или хирургический – полное удаление ЩЖ. Любой из вариантов лечения связан с определенными ограничениями и рисками развития осложнений. В РФ традиционно терапией 1-й линией в большинстве случаев является консервативная терапия анти тиреоидными препаратами (тиамазол, пропилтиоурацил). Согласно данным Американской тиреоидологической ассоциации, в США врачи предпочитают в качестве 1-й линии терапии выбирать РЙТ, однако эта тенденция постепенно меняется в пользу назначения анти тиреоидных препаратов [15]. Так, по данным недавнего общенационального популяционного исследования J. Brito и соавт., было показано, что большинство американских врачей предпочитают назначение анти тиреоидных препаратов в качестве 1-й

линии терапии БГ [16]. В Европе, Азии и Латинской Америке ситуация аналогичная [17]. Медикаментозная терапия в большинстве случаев позволяет быстро достичь и поддерживать эутиреоз, избегая рисков, связанных с радикальным лечением. В регионах с йодным дефицитом шансы длительной ремиссии БГ после консервативной терапии достигают 50% [17]. Однако консервативная терапия предполагает длительный (около 12–18 мес и более) прием тиреостатических препаратов, риск таких потенциально угрожающих побочных эффектов, как агранулоцитоз и печеночная недостаточность. Важно отметить, что перед началом терапии тиреостатиками целесообразно оценить вероятность наступления ремиссии после прекращения приема, так как в случае низкой вероятности необходимо рассматривать терапию радиоактивным йодом или тиреоидэктомией в качестве метода выбора.

На сегодняшний день уже предприняты попытки прогнозирования исходов БГ после консервативной терапии. Так, была разработана и предложена шкала прогнозирования рецидива БГ GREAT (Graves' Recurrent Events After Therapy) после 18-месячного курса приема анти tireоидных препаратов [18]. В ней учитываются четыре независимых фактора риска, которые легко могут быть оценены на момент манифестации БГ: возраст (<40 лет – 1 балл, ≥40 лет – 0 баллов), уровень Т4 (<3,1 нг/дл – 0 баллов, ≥3,1 нг/дл – 1 балл), размер зоба (0–1 ст. по ВОЗ – 0 баллов, 2 ст. по ВОЗ – 2 балла), уровень антител к рецептору ТТГ (<6 мЕд/л – 0 баллов, 6–19,9 мЕд/л – 1 балл, >19,9 мЕд/л – 2 балла). GREAT I соответствует 0–1 балла и риск рецидива 33,8%, GREAT II – 2–3 балла и риск рецидива – 59,4%, GREAT III – 4–6 баллов и риск рецидива – 73,6%. Предложена также дополненная шкала GREAT+, учитывающая также генетические маркеры.

В данной статье мы рассмотрим факторы, влияющие на частоту ремиссии БГ после приема анти tireоидных препаратов.

Объем щитовидной железы

Большой объем ЩЖ является фактором риска тяжелого течения БГ и связан с более высокой частотой рецидива заболевания [19]. В систематический обзор Н. Shi и соавт. включались пациенты с впервые диагностированной БГ в возрасте старше 16 лет и пациенты, которым проводилось лечение анти tireоидными препаратами, последующее наблюдение за ними после отмены препаратов проводилось в течение не менее 12 мес. Всего в этот метаанализ были включены 20 исследований и 3242 пациента, при этом у 1681 пациента возник рецидив (51,9%) в течение периода наблюдения. Анализ факторов риска показал, что больший объем ЩЖ (RMD, 4,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,68–7,08) связан с более высокой частотой рецидивов БГ [18]. В шведском исследовании Е. Mohlin и соавт. при наблюдении за 219 пациентами с БГ, получавших терапию тиреостатиками в течение не менее 6 мес, было выявлено, что пациенты с зобом имеют значи-

тельно меньшую частоту ремиссии (50%) в сравнении с пациентами с нормальным объемом ЩЖ [20]. В систематическом обзоре Т. Struja и соавт. был проведен анализ исследований случай–контроль, контролируемых и рандомизированно-контролируемых исследований о факторах риска рецидива после прекращения анти tireоидной терапии. Первичной конечной точкой был рецидив заболевания до последующего наблюдения. Всего были включены 54 исследования с общим числом участников 7595. Было показано, что большой объем и размер ЩЖ наряду с высокими уровнями св. Т4, св. Т3 и антител к рецептору ТТГ ассоциированы с большим риском рецидива заболевания [21]. В исследовании Р. Vitti и соавт. также продемонстрировано, что частота рецидивов после анти tireоидной терапии зависит от размера зоба. В исследование вошли 306 пациентов с БГ, принимавших тиреостатики, у 194 (63,4%) из них в течение 3 лет после окончания лечения развился рецидив заболевания. Рецидивы наблюдались у 40 (85%) из 47 больных с высоким уровнем АТ-рТТГ (>30 Ед/л) и у 54 (53%) из 101 больного с низким уровнем АТ-рТТГ (<30 Ед/л). Ремиссия чаще наблюдалась у пациентов с низким уровнем АТ-рТТГ (<30 Ед/л) и меньшим объемом ЩЖ (<40 мл), чем у пациентов с высоким уровнем АТ-рТТГ (>30 Ед/л) и большим объемом ЩЖ (>40 мл) – в 43,3 и 9% случаев соответственно. В группе больных старше 40 лет, с низким уровнем АТ-рТТГ (<30 Ед/л) и объемом ЩЖ <40 мл частота ремиссии достигала 80% [22].

Тяжесть тиреотоксикоза (уровни Т3 и Т4)

Пациенты с более высокими уровнями Т3 в сыворотке крови и соотношением св. Т3/св. Т4 имеют относительно более высокий риск рецидива заболевания, чаще требуется более высокая начальная доза тиреостатиков и более длительная продолжительность лечения [23]. В систематическом обзоре Н. Shi и соавт. также показано, что помимо большого объема ЩЖ, более высокий уровень свободного трийодтиронина (RMD 5,09; 95% ДИ 4,42–5,77) и более высокий уровень свободного тироксина (RMD 4,21; 95% ДИ 0,54–7,89) также были связаны с более высокой частотой рецидивов БГ [18].

Длительность тиреостатической терапии

Оптимальными сроками медикаментозной терапии при БГ считаются 12–18 мес. Однако в последние годы был проведен ряд исследований, оценивавших влияние более длительной непрерывной терапии анти tireоидными средствами на риск ремиссии.

Согласно данным систематического обзора F. Azizi и соавт., длительная терапия анти tireоидными препаратами (>24 мес) в низких дозах безопасна и может использоваться в качестве альтернативного лечения БГ. Был проведен обзор исследований в Medline и Кокрановской библиотеке, содержащих данные о длительном (>24 мес) лечении анти tireоидными препаратами, опубликованных в период с 1950 по май 2016 г. Из 587 статей 6 соответствовали критериям включения. При

продолжительном лечении тиреостатиками ремиссия была достигнута в 57% случаев (95% ДИ 45–68%), показатель, который был выше у взрослых, по сравнению с несовершеннолетними (61% против 53%). Частота осложнений составила 19,1% (ДИ 9,6–30,9%), из которых только 1,5% были серьезными. За каждый дополнительный год тиреостатической терапии частота ремиссий увеличивалась на 16% (ДИ 10–27%) [24].

Важно отметить, что была показана безопасность такой длительной терапии в большом ретроспективном исследовании Н. Nakamura и соавт. и систематическом обзоре F. Azizi и соавт. Побочные эффекты антитиреоидной терапии, особенно тиамазола, обычно возникают в течение первых 3 мес лечения и редко в более поздний период терапии. Следовательно, пациенты, не имеющие побочных эффектов во время стандартного курса терапии, меньше подвержены развитию нежелательных эффектов при длительном поддерживающем лечении низкими дозами тиреостатиков [25, 26].

Самая высокая частота ремиссии наблюдалась именно после длительной антитиреоидной терапии (5 лет), что подтверждается в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании, где 5-летняя непрерывная терапия тиамазолом сопровождалась ремиссией в 84% случаев до 4 лет после отмены препарата [26]. В другом исследовании F. Azizi и соавт. сравнивалась функция ЩЖ у пациентов, которые прекратили лечение тиамазолом через 12,8 года терапии, по сравнению с теми, кто продолжал прием препаратов в течение 24 лет. У пациентов, принимавших терапию в течение 24 лет, эутиреоз сохранялся у всех пациентов, а средняя суточная доза тиамазола постепенно снижалась до 2,5 мг [28]. Результаты рандомизированного проспективного контролируемого исследования Hindawi и соавт. также показали, что прием низких доз тиамазола (2,5–5,0 мг в день) дольше рекомендуемого 18-месячного лечения давало преимущество в поддержании эутиреоидного статуса. Благоприятный эффект в профилактике рецидивов БГ был подтвержден результатом многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса у 173 пациентов. Продолжение низкодозной терапии тиамазолом было независимым фактором, ассоциированным со снижением риска рецидива гипертиреоза в 3,8 раза [29].

Антитиреоидные препараты позволяют войти в ремиссию пациентам и при повторных курсах терапии в случае неэффективности первого курса. Так, по данным исследования китайских ученых, повторный курс терапии тиреостатиками с продолжительностью от 15 до 20 мес привел к 4-летней ремиссии в 76% случаев [30]. Кроме того, повторные курсы продемонстрировали свою безопасность и преимущество в отношении ремиссии в сравнении с РЙТ у пациентов с офтальмопатией. Ретроспективное исследование D. Villagelin и соавт. показало, что повторный длительный курс терапии тиамазолом (2,5–7,0 мг в день) в случае рецидива БГ оказался более безопасным для пациентов с офтальмопатией, чем терапия радиоактивным йодом [31].

Таким образом, долгосрочное применение тиреостатической терапии (более 18 мес) может быть эффективным и безопасным методом лечения БГ, так как способствует достижению стойкой и длительной ремиссии после отмены приема препаратов. Ремиссия БГ при длительном приеме малых доз антитиреоидных препаратов может быть связана с прямым ингибированием синтеза тиреоидных гормонов или иммуносупрессивными эффектами тиреостатиков. Эти эффекты обусловлены снижением количества аутоантител к ЩЖ и улучшением течения гипертиреоза.

Уровень антител к рецептору тиреотропного гормона

Антитела к рецептору ТТГ на сегодняшний день являются единственными антитиреоидными антителами, уровень которых имеет прогностическое значение в течении БГ и эндокринной офтальмопатии. Риск рецидива БГ, а также активного и тяжелого течения эндокринной офтальмопатии положительно коррелирует с уровнем АТ-рТТГ [32]. В исследовании P. Vitti и соавт. продемонстрировано, что частота рецидивов после антитиреоидной терапии зависит от уровня АТ-рТТГ на момент постановки диагноза, а также от возраста и размера зоба. В исследование вошли 306 пациентов с БГ, принимавших тиреостатические препараты. У 194 (63,4%) из них в течение 3 лет после окончания лечения развился рецидив заболевания. Рецидивы наблюдались у 40 (85%) из 47 больных с высоким уровнем АТ-рТТГ (>30 Ед/л) и у 54 (53%) из 101 больного с низким уровнем АТ-рТТГ (<30 Ед/л) [21]. В исследовании E. Mohlin при ретроспективном анализе медицинских карт всех пациентов с впервые диагностированной БГ, прошедших не менее 6 мес лечения тиреостатиками, было также выяснено, что высокий уровень АТ-рТТГ является дополнительным фактором риска рецидива заболевания. Дальнейшие исследования также подтвердили влияния стойко повышенного уровня антител к рецептору ТТГ на частоту рецидивов. При наблюдении за 266 пациентами с БГ после отмены приема тиреостатиков с высоким уровнем антител обнаруживались частые рецидивы преимущественно в течение первых 2 лет [19]. Что касается непосредственно уровней антител, то в исследовании H. Shyamasunder и соавт. было показано, что уровень АТ-рТТГ >12 МЕ/л на момент манифестации тиреотоксикоза связан с риском рецидива в 60% через 2 года и 84% через 4 года. Прогностическая ценность АТ-рТТГ улучшается при дальнейшем наблюдении: риск рецидива >90% при АТ-рТТГ >7,5 МЕ/л через 12 мес терапии или >3,85 МЕ/л на момент отмены терапии тиреостатиками [33].

В связи с результатами проведенных исследований, представляется актуальной стратегия продолжения лечения тиреостатическими препаратами в случае сохранения высоких титров антител еще на 12 мес, особенно это важно для пациентов с офтальмопатией. Данная позиция отражена в клинических рекомендациях European Thyroid Association (ETA) [1]. А отсутствие

АТ-рТТГ после 12–18-месячного курса терапии тиреостатиками повышает вероятность ремиссии после отмены приема препаратов.

Микроэлементы и витамины

Йод является важным субстратом биосинтеза гормонов ЩЖ. По данным ряда исследований, потребление йода не повышает частоту рецидивов БГ после отмены антитиреоидной терапии в регионах с достаточным потреблением йода. Ограничение потребления йода не показано для пациентов с БГ после отмены антитиреоидных препаратов [34]. Что касается йододефицитных регионов, эпидемиологические исследования показали, что частота рецидивов там не выше, чем в регионах с достаточным потреблением йода у больных с БГ после отмены антитиреоидной терапии [20]. Однако фармакологические дозы йода и относительное увеличение потребления йода в ранее проведенных исследованиях ассоциировались с риском рецидива БГ [23]. Таким образом, эти результаты могут свидетельствовать о том, что только избыточное потребление йода вызывает рецидив БГ. Необходимы дальнейшие крупномасштабные интервенционные исследования для оценки влияния потребления йода на риск рецидива у пациентов с БГ после отмены антитиреоидной терапии [23].

Селен является еще одним компонентом, необходимым для нормального биосинтеза гормонов ЩЖ. Дефицит селена, являющегося основным компонентом глутатионпероксидазы и йодтиронинселенодеиодиназы, может влиять на превращение Т₄ в Т₃ и образование свободных радикалов. На сегодняшний день данные в отношении добавления селена к основной терапии БГ противоречивы. С одной стороны, есть исследования, подтверждающие, что комбинированное использование тиреостатиков и селена эффективно в качестве терапии БГ [35]. Напротив, в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, проведенного командой G. Kahaly и соавт., было показано, что добавление селена к терапии

тиреостатиками не оказывает значимого эффекта и не приводит к повышению частоты ремиссии после отмены препаратов [36]. К такому же выводу привели результаты отечественного исследования, где применение селена в фармакологических дозах (200 мкг/сут) в рамках комплексной терапии БГ в течение 12 мес не приводило к статистически значимому эффекту в отношении клинических исходов БГ, а также не сопровождалось положительным «аутоиммунным» эффектом (снижение уровня тиреоидспецифических антител – АТ к тиреопероксидазе, АТ к тиреоглобулину) [37].

В недавно опубликованном исследовании корейских ученых показано, что дополнительный прием витамина D у пациентов с БГ после отмены антитиреоидных препаратов не снижает вероятность рецидива заболевания [38]. С другой стороны, исходно низкий уровень витамина D ассоциировался с большим увеличением объема ЩЖ у пациентов с недавно манифестировавшей БГ [39].

Заключение

Консервативная терапия БГ тиреостатическими препаратами безопасна и эффективна и может быть рассмотрена в качестве основного лечения у пациентов с высокой вероятностью длительной ремиссии на фоне лечения. В статье были рассмотрены факторы, способствующие длительной ремиссии на фоне лечения тиреостатическими препаратами. На сегодняшний день самые убедительные данные в отношении влияния следующих факторов – длительность тиреостатической терапии, уровень антител к рецептору ТТГ, объем ЩЖ и тяжесть тиреотоксикоза. Данные факторы необходимо оценивать и учитывать при назначении тиреостатических препаратов для определения вероятности развития ремиссии после отмены приема лекарств, и, исходя из этого, выбирать наиболее приемлемый вариант терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Fadeyev VV. Review of European Thyroid Association Guideline (2018) for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Clin Experiment Thyroidology* 2020; 16 (1): 4–20. DOI: 10.14341/ket12474
2. 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: 930–4. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7242
3. Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T. Thyrotropin receptor epitope and human leukocyte antigen in Graves' disease. *Front Endocrinol* 2016; 7: 120. DOI: 10.3389/fendo.2016.00120
4. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 82–90. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.07.009
5. 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: 10.1210/jc.2006-1402
6. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7 (4): 167–86. DOI: 10.1159/000490384. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30283735; PMCID: PMC6140607.
7. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9 (12): 724–34. DOI: 10.1038/nrendo.2013.193
7. 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; 4 (1): 115–20. DOI: 10.1111/cen.12688
9. Kahaly GJ, Olivo PD. Graves' disease. *N Engl J Med* 2017; 376 (2): 184. DOI: 10.1056/NEJMc1614624
10. 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): 107–13. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.003
11. Diana T, Wüster C, Olivo PD et al. Performance and specificity of six immunoassays for TSH receptor antibodies: a multicenter study. *Eur Thyroid J* 2017; 6 (5): 243–9. DOI: 10.1159/000478522
12. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid* 2011; 21 (6): 585–91. DOI: 10.1089/thy.2011.2106.ed3

13. Erdogan MF, Anil C, Cesur M et al. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid* 2007; 17 (3): 223–8. DOI: 10.1089/thy.2006.0104
14. Kim TK, Lee EJ. The value of the mean peak systolic velocity of the superior thyroidal artery in the differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Ultrasonography* 2015; 34 (4): 292–6. DOI: 10.14366/usg.14059
15. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26 (10): 1343–421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229
16. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N et al. Antithyroid Drugs-The Most Common Treatment for Graves' Disease in the United States: A Nationwide Population-Based Study. *Thyroid* 2016; 26 (8): 1144–5. DOI: 10.1089/thy.2016.0222. PMID: 27267495.
17. Moon JH, Yi KH. The diagnosis and management of hyperthyroidism in Korea: consensus report of the Korean thyroid association. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013; 28 (4): 275–9. DOI: 10.3803/EnM.2013.28.4.275. PMID: 24396691; PMCID: PMC3871036.
18. Shi H, Sheng R, Hu Y et al. Risk Factors for the Relapse of Graves' Disease Treated With Antithyroid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* 2020; 42 (4): 662–75.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.01.022. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32139177
19. Балаболкин М.И., Ветшев П.С., Петунина Н.А., Трухина Л.В. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и возможности прогнозирования его результатов. *Проблемы эндокринологии*. 2000; 46 (4): 34–8. [Balabolkin M.I., Vetshev P.S., Petunina N.A., Truhina L.V. Hirurgicheskoe lechenie diffuznogo toksicheskogo zoba i vozmozhnosti prognozirovaniya ego rezul'tatov. *Problemy endokrinologii*. 2000; 46 (4): 34–8 (in Russian).]
20. Mohlin E, Filipsson H, Nystrom and M. Eliasson: Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000–2010. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 419–27. DOI: 10.1530/EJE-13-0811
21. Struja T, Fehlberg H, Kutz A et al. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017; 176 (1): 87–97. DOI: 10.1530/EJE-16-0725. PMID: 27780830.
22. Vitti P, Rago T, Chiovato L et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7 (3): 369–75. DOI: 10.1089/thy.1997.7.369. PMID: 9226205.
23. Liu J, Fu J, Xu Y, Wang G. Antithyroid Drug Therapy for Graves' Disease and Implications for Recurrence. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 3813540. DOI: 10.1155/2017/3813540. PMID: 28529524; PMCID: PMC5424485
24. Azizi F, Malboobaf R. Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2017; 27 (10): 1223–31. DOI: 10.1089/thy.2016.0652. PMID: 28699478.
25. Nakamura H, Miyachi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 Cases of Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis Over 30 Years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (12): 4776–83. DOI: 10.1210/jc.2013-2569
26. Azizi F, Malboobaf R. Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review. *J Endocrinol Invest* 2019; 42 (11): 1273–83. DOI: 10.1007/s40618-019-01054-1. PMID: 31134536.
27. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M et al. Increased Remission Rates After Long-Term Methimazole Therapy in Patients with Graves' Disease: Results of a Randomized Clinical Trial. *Thyroid* 2019; 29 (9): 1192–200. DOI: 10.1089/thy.2019.0180. PMID: 31310160.
28. Azizi F, Abdi H, Amouzegar A. Control of Graves' hyperthyroidism with very long-term methimazole treatment: a clinical trial. *BMC Endocr Disord* 2021; 21 (1): 16. DOI: 10.1186/s12902-020-00670-w. PMID: 33446181; PMCID: PMC7807686
29. Lertwattanarak R, Kumavisarut T, Sriussadaporn S. Benefits of Long-Term Continuation of Low-Dose Methimazole Therapy in the Prevention of Recurrent Hyperthyroidism in Graves' Hyperthyroid Patients: A Randomized Prospective Controlled Study. *Int J Endocrinol* 2022; 2022: 1705740. DOI: 10.1155/2022/1705740. PMID: 36267362; PMCID: PMC9578883
30. Liu X, Qiang W, Liu X et al. A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: an experience in endocrine practice. *Eur J Endocrinol* 2015; 172 (3): 321–6. DOI: 10.1530/EJE-14-0704
31. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB et al. Outcomes in Relapsed Graves' Disease Patients Following Radioiodine or Prolonged Low Dose of Methimazole Treatment. *Thyroid* 2015; 25 (12): 1282–90. DOI: 10.1089/thy.2015.0195
32. Hesarghatta Shyamasunder A, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86 (5): 652–7. DOI: 10.1111/cen.13327
33. Герасимов Г.А., Петунина Н.А., Павлова Т.Л., Трухина Л.В. Роль антител к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и прогнозе течения диффузного токсического зоба и эндокринной офтальмопатии. *Проблемы эндокринологии*. 2001; 47 (4): 38–40. [Gerasimov G.A., Petunina N.A., Pavlova T.L., Truhina L.V. Rol' antitel k receptoru tireotropnogo gormona v diagnostike i prognoze techeniya diffuznogo toksicheskogo zoba i endokrinnoy oftalmopatii. *Problemy endokrinologii*. 2001; 47 (4): 38–40 (in Russian).]
34. Park SM, Cho YY, Joung JY et al. Excessive iodine intake does not increase the recurrence rate of graves' disease after withdrawal of the antithyroid drug in an iodine-replete area. *Eur Thyroid J* 2015; 4 (1): 36–42. DOI: 10.1159/000375261
35. Xu B, Wu D, Ying H, Zhang Y. A pilot study on the beneficial effects of additional selenium supplementation to methimazole for treating patients with Graves' disease. *Turk J Med Sci* 2019; 49 (3): 715–22. DOI: 10.3906/sag-1808-67
36. Kahaly GJ, Riedl M, König J et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Selenium in Graves Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (11): 4333–41. DOI: 10.1210/jc.2017-01736. PMID: 29092078.
37. Шабалина Е.А., Фадеев В.В. Эффекты селена в составе консервативной терапии болезни Грейвса. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2016; 12 (4): 16–30. DOI: 10.14341/ket2016416-30 [Shabalina E.A., Fadeyev V.V. Effects of selenium in patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016; 12 (4): 16–30 (in Russian).]
38. Cho YY, Chung YJ. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 16. DOI: 10.1038/s41598-019-55107-9
39. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine* 2012; 42 (3): 739–41. DOI: 10.1007/s12020-012-9679-y

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Петунина Нина Александровна – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

E-mail: napetunina@mail.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 9784-3616; ORCID: 0000-0001-9390-1200

Nina A. Petunina – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: napetunina@mail.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 9784-3616; ORCID: 0000-0001-9390-1200

Мартirosян Нарине Степановна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: narinarine@list.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 1893-8030; ORCID: 0000-0002-0202-1257

Narine S. Martirosyan – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: narinarine@list.ru; eLIBRARY.RU SPIN: 1893-8030; ORCID: 0000-0002-0202-1257

Тельнова Милена Эдуардовна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: milena.telnova@mail.ru; eLibrary SPIN-код: 1007-4617; ORCID 0000-0001-8007-9721

Milena E. Telnova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: milena.telnova@mail.ru; eLibrary SPIN-код: 1007-4617; ORCID 0000-0001-8007-9721

Гончарова Екатерина Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

E-mail: goncharova_ev@inbox.ru; eLibrary SPIN-код 7148-4669; ORCID 0000-0001-7025-8427

Ekaterina V. Goncharova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: goncharova_ev@inbox.ru; eLibrary SPIN-код 7148-4669; ORCID 0000-0001-7025-8427

Кузина Ирина Александровна – ассистент каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7923-4894

Irina A. Kuzina – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7923-4894

Дрогашевская Наталья Валерьевна – студентка 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-2083-4454

Natalya V. Drogashevskaya – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: 0000-0002-2083-4454

Жилина Екатерина Алексеевна – студентка 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-9020-3287

Ekaterina A. Zhilina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9020-3287

Поступила в редакцию / Received: 05.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 11.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.05.2023