УДК: 616-089-616.441-008

ДИФФУЗ ТОКСИК БУҚОҚ КАСАЛЛИГИ ТАРҚАЛИШИНИНГ ГЛОБАЛ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ ВА ЭТИОПАТОГЕНЕЗИГА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР (адабиёт шарҳи)

Ботирова Д.Р., Юсупова Ш.К., Хамидов Ф.Ш., Нишонова Н.А.
Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ГЛОБАЛЬНУЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЮ И ЭТИОПАТОГЕНЕЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА (обзор литературы)

Ботирова Д.Р., Юсупова Ш.К., Хамидов Ф.Ш., Нишонова Н.А.
Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан.

MODERN VIEWS ON THE GLOBAL EPIDEMIOLOGY AND ETHIOPATHOGENESIS OF THE SPREAD OF DIFFUSE TOXIC GOITER (literature review)

Botirova D.R., Yusupova Sh.K., Khamidov F.Sh., Nishonova N.A.
Andijan State Medical Institute, Uzbekistan.

Аннотация. *Ўрганилган жаҳон адабиётларидан мулохаза қилиш мумкинки, даволаниш давомида Т3/Т4 нисбати кам бўлган беморларда ремиссия эҳтимоли 80%-дан ошди. Тиростатик терапия фонида ТТГ рецепторига аутоантитела даражасининг пасайиши терапияга яхши жавоб беришнинг белгиси деб қаралди. Антитела даражасини нормаллаштириш ДТБ ремиссиясининг башоратчиси бўлиб, ҳатто баъзи муаллифлар томонидан тиростатик терапияни тўхтатиш кўрсаткичи сифатида қаралади. Афсуски, терапия бошланишидан олдин ТТГ ресепторига аутоантителанинг бошланғич даражаси ҳақида ҳам шундай дейиш мумкин эмас, яъни, ушбу кўрсаткич бугунги кунда даволаш усулини танлаш учун ишлатилишидан холи эмас.*

Калитли сўзлар: *диффуз-токсик буқоқ, қалқонсимон без, тиреотоксикозни қайталаниши, гипотиреоз.*

Аннотация. *По данным мировой литературы можно сделать вывод, что у пациентов с низким соотношением Т3 / Т4 во время лечения вероятность ремиссии превышала 80%. Снижение уровня аутоантител к рецептору ТТГ на фоне тиреостатической терапии рассматривалось как признак хорошего ответа на терапию. Нормализация уровня антител является предиктором ремиссии ДТЗ и даже рассматривается некоторыми авторами как указание на прекращение тиреостатической терапии. К сожалению, то же самое нельзя сказать о начальном уровне аутоантител к рецептору ТТГ до начала терапии, то есть этот показатель не лишен того факта, что сегодня он используется для выбора метода лечения.*

Ключевые слова: *диффузно-токсический зоб, щитовидная железа, рецидив, гипотиреоз.*

Annotation. *From the studied world literature, it can be concluded that in patients with a low T3/T4 ratio during treatment, the probability of remission exceeded 80%. A decrease in the level of autoantibodies to the TH receptor against the background of thyrostatic therapy was considered a sign of a good response to therapy. Normalization of antibody levels is a predictor of DTG remission and is even considered by some authors as an indicator of discontinuation of thyrostatic therapy. Unfortunately, the same cannot be said about the initial level of autoantibodies to the TH receptor before the start of therapy, i.e., this indicator is not excluded from the fact that it is currently used to determine the choice of treatment method.*

Keywords: *diffuse toxic goiter, thyroid gland, recurrence of thyrotoxicosis, hypothyroidism..*

Диффуз токсик буқоқ (ДТБ) биринчи бор XIX аср ўрталарида Роберт Жеймс Гравес ва Карл Адольф фон Базедовнинг асарларида тасвирланган. Ушбу касалликдан ташқари, тиреотоксикоз қалқонсимон безнинг бошқа касалликларида (тиреоидит, токсик аденома ва бошқалар) пайдо бўлиши мумкин бўлган дифференциал ташхисни талаб қиладиган бу касалликларни даволаш бир хил эмаслиги ва даволанишнинг йўқлиги ёки нотўғри даволаниши туфайли асоратлар қайтарилмас патологик ўзгаришларга олиб келиши мумкинлиги айтиб ўтилади [63;64;69].

Инглиз тилида сўзлашадиган мамлакатларда бу касаллик Гравес касаллиги деб номланса, немис тилида сўзлашувчиларда эса бу касаллик Базедов касаллиги деб аталади [61].

ДТБ билан ахолининг янги касалланиш сони йилига 30:100000-дан 200:100000-гача ўзгариб туради [73;76]. Йод етишмовчилиги йўқ ҳудудларда ДТБ доимий тиреотоксикознинг энг кенг тарқалган сабабидир ва йод танқислиги бўлган ҳудудларда эса токсик буқоқнинг этиологик тузилишида ДТБ қалқонсимон безнинг функционал автономияси (тугун ва кўп тугунли токсик буқоқ) билан рақобатлашади [66;72]. ДТБ билан ахолининг эндокринологик ёрдамга мурожаат қилишининг асосий сабабларидан бири бўлиб, қалқонсимон безнинг гиперфункцияси барча ҳолатларининг 80%-ни ташкил қилади ва кўпинча 20 ёшдан 40 ёшгача бўлади; аёллар 10-20 марта тез-тез касалликка чалинади [4;70].

Яқин кунларда ҳам ДТБ билан оғриган эркаклар сони ушбу касалликка чалинган беморларнинг умумий сони 10%-дан ошмасди, аммо сўнгги ўн йилликда эркаклар ДТБ билан касалланиш даражаси ошди [60]. Шу билан бирга, эркакларда ДТБ-нинг клиник кечиши одатда оғир ва шиддатли бўлиб, юрак-қон томир асоратларининг тез пайдо бўлиши, офталмопатия стернум орқасида ва ретротрахеал бўшлиқда ривожланиб бораётган қалқонсимон безни диффуз гиперплазияси билан бирга келади. Тиреостатик терапия тўхтатилгандан сўнг, эркакларда ДТБ одатда қайталанади [6;39].

Аутоиммун касалликларни даволаш бугунги кунгача ҳал этилмаган муаммолар қаторига киритилсада, бу аутоиммун хусусиятга эга бўлган эндокрин касалликлар гуруҳига тегишлидир [12;30].

ДТБ аёлларда эркакларга нисбатан саккиз баравар кўпроқ учрайди, одатда 30-50 ёш оралиғида [8].

Баъзи ҳолларда аутоиммун патологияси ўсмирликда

ва ёшликда ёки менопауза давридаги аёлларда намоён бўлади. Бундан ташқари, 50 ёшдан ошган шахсларда тез-тез учрайди. Ушбу касаллик учун аниқ оилавий мойиллик мавжуд бўлиб, бу тадқиқотчиларга касалликнинг ривожланишида генетик омилларнинг иштирокини тахмин қилиш имкониятини берди [7;10]. Аммо бугунги кунга қадар касалликнинг моногенетик келиб чиқишини аниқ кўрсатадиган ягона ген аниқланмаган. Катта эхтимоллик билан, генлар тўплами атроф-мухит омиллари билан биргаликда диффуз токсик буқоқ касаллигининг ривожланишида иштирок этади [9;17].

Хавф омиллари: эндокрин патологияларга ирсий мойиллик; сигарет чекиш; сурункали стресс; танадаги физиологик ўзгаришлар, масалан, ҳомиладорлик [38;40].

Шундай қилиб, стресс ва депрессия, гиёҳвандлик, ўткир респиратор вирусли инфекциялар, ҳомиладорлик ёки касалликка ирсий мойиллиги бўлган мураккаб туғилиш унинг бошланишига сабаб бўлиши мумкин [18].

Диффуз токсик буқоқ кўпинча 30 ёшгача бўлган аёлларда ривожланади [36]. Тиреотоксикоз синдроми метаболизмнинг кучайиши билан боғлиқ. Юрак уриш тезлиги ошади, қон босими кўтарилади. Систолик ("юқори") босимнинг кўтарилиши ва диастолик босимнинг пасайиши характерлидир, яъни катта ва кичик артерияларнинг аниқ пульсацияси билан намоён бўладиган пульс босими кўтарилади [27;44].

Катталар орасида ДТБ аёлларнинг тахминан 2%-да ва эркакларнинг 0,2%-да учрайди. ДТБ болаларда нисбатан кам учрайди (8:1000000) [55]. Қизлар 6-8 марта тез-тез касал бўлиб қолишади. ДТБ болалик даврида ҳар қандай ёшда пайдо бўлади, аммо унинг частотаси ёшга қараб ўсиб, ўспиринларда энг юқори даражага этади. Касаллик кўпинча ирсий хусусиятга эга. ДТБ тарқалиши турли мамлакатларда турлича фарқ қилади: АҚШда 1:10000-да, Буюк Британия ва Ирландияда 1:100000-да [48;52;53;59;67]. Россия Федерациясида ДТБ билан болалар орасида касалланиши 10:100000-да қайд этилган [2;11].

ДТБ-ни консерватив даволашнинг асосий муаммоси даволанишни тўхтатгандан кейин рецидивнинг юқори даражадалиги ва уларни башорат қилишнинг объектив қийинчиликлари [43]. 1-2 йиллик тионамид терапиясидан кейин ремиссия даражаси 13%-дан 80%-гача, АҚШ маълумотларига кўра эса 20-30%-ни ташкил қилади [35]. Боэта-Лопез К., эт ал. (2017) беморларнинг 53-54%-да тиреостатиклар билан даволашдан кейин рецидив пайдо бўлиши ҳақида хабар беради (даволаш тугаганидан кейин кузатув муддати 1 йил), ва бошқ [37]. Беш йиллик кузатувда тиреотоксикознинг қайталаниши 60-67% қайд этилган [22]. Узоқ муддатли кузатувда рецидивнинг энг паст кўрсаткичлари Стяжкина С.Н. ва бошқ. (2017) – 35% [19]., энг пессимистик натижалар Трошина Й.А., (2021) [22], Антонелли А., (2018) [33] – 70-80% рецедив кузатилган. Давиэс Т.Ф., (2020) шарҳларидан бирида жуда оптимистик прогноз берилган. Унинг таъкидлашича, тиреостатиклар томонидан эутиреоидизмга эришилганидан бир йил ўтгач, беморларнинг 40-50%-да касалликнинг узоқ муддатли ремиссияси ривожланади, бу беморларнинг 30-40%-да 10 йил ёки ундан кўпроқ давом этади [42].

Москва шаҳрининг И.М. Сеченов номидаги шифохонасининг ретроспектив маълумотларига кўра: тиреотоксикознинг қайталаниши 63%-ни ташкил қилади, беморларнинг 35%-да доимий эутиреоидизм ва беморларнинг 2%-да ўз - ўзидан гипотиреоидизм кузатилган [1;21]. Шу билан бирга, тиреостатик дори-дармонларни тайинлашга такрорий уринишлар билан ремиссияни сақлаб қолиш кўрсаткичини аста-секин пасайиши кўрсатилди. Масалан, беморларнинг 78% консерватив даволашнинг 1-уринишидан сўнг, 14% 2-уринишдан кейин, 5,5% 3-уринишдан кейин ва фақат 2,5% 4-уринишдан кейин [13] доимий ремиссияга эга бўлган. Олинган натижаларга асосланиб, иш муаллифлари тиреостатикларни қайта тайинлашнинг мақсадга мувофиқ эмаслиги тўғрисида хулоса чиқарганлар, шу тарзда доимий ремиссияга эришиш имконияти жуда кичик [15;29].

Ремиссия частотаси йод истеъмолининг бошланғич даражасига боғлиқ деб тахмин қилинади, аммо бу савол мунозарали бўлиб қолмоқда [46]. Ремиссия тионамидларни қабул қилиш билан боғлиқми ёки бу касалликнинг табиий йўналишини ўз-ўзидан иммунологик ремиссиялар билан акс эттирадими, аниқ эмас [54]. Шундай қилиб, гипертиреозни фақат пропранолол билан даволашда ремиссия даражаси 31%-ни ташкил этди, яъни АҚШда тионамидлардан фойдаланганда деярли фарқ қилмади [25]. Муаллифлар бу ўз-ўзидан пайдо бўладиган иммунологик ремиссияларнинг ривожланиши ва тионамидлар билан даволаш фойдасига гувоҳлик бериши мумкин деган хулосага келишади [49].

Диффуз токсик буқоқ этиопатогенезига замонавий қарашлар. ДТБ бу генетик мойиллик ва атроф-муҳит омиллари ўртасидаги ўзаро таъсир натижасида юзага келган мультифакториал касаллик. ДТБ ривожланишига мойилликни аниқлайдиган бир нечта генетик белгилар аниқланди (^A^, C^A4, CP40, PTPK22) [25]. Атроф-муҳит омиллари орасида инфекциялар, йод истеъмол қилиш, чекиш ва психологик стресснинг роли тан олинади [20]. ДТБ бўйича бир хил эгизаклардаги мувофиқлик 20-30%-ни ташкил қилади; патогенезда атроф-муҳит омиллари таъсирига нисбатан генетик мойилликнинг роли 80%-га етади. Шу муносабат билан, касалликнинг ривожланишида генетик мойиллик ҳақиқатан ҳам катта аҳамиятга эга деб тахмин қилиш мумкин, аммо бу полигеник бўлиб, унда ҳар бир омил умумий миқдорга ҳисса қўшади [31;32].

ДТБ CD8+лимфоцитларининг бузилган функцияси ва антитиреоид антителаларни ишлаб чиқариш туфайли ривожланади. Улар орасида қалқонсимон бездаги тиреоидни стимуляция қилувчи гормон рецепторлари учун восита бўлганларга алоҳида аҳамият берилади. Ушбу антителаларнинг диффуз токсик буқоқ билан оғриган беморларнинг ўртача 50 фоизида аниқланади. Ушбу рецепторлар одатда қалқонсимон безни огоҳлантирувчи гормон (ТШ) билан боғланади, бу тиреоид гормонларини (Tg) ишлаб чиқариш ва чиқарилишини рағбатлантиради. Антителалар ТШ рецепторлари билан боғланганда ТШ регуляциясини "четлаб ўтиб" тироксин (Т4) ва триодотиронин (Т3) секрециясини оширади. Тиреоидни стимуляция қилувчи гормоннинг кўпайиши тиреотоксикознинг ривожланишига олиб келади. Иммунитет тизимидаги бундай нуқсоннинг сабаби тўлиқ аниқ эмас. Генетик мойилликнинг роли, хусусан, касаллик билан оғриган беморларда ҲЛА-Б8 ва БW-35 аллелларининг кенг тарқалиши ҳақида гапириш учун далиллар мавжуд [24;75]. Бироқ, ДТБ касаллиги учун жавобгар бўлган битта аллел аниқланмаган. Эҳтимол, бу ерда бир нечта аллелларнинг ўзаро таъсири мавжуд [74].

Генетик омиллардан ташқари, ДТБ касаллигининг ривожланишида стресс ва инфекциянинг роли, шунингдек токсик моддаларнинг таъсири ҳақида тахминлар мавжуд [45]. Иммунологик касалликлар туфайли қалқонсимон без лимфоцитлар томонидан

инфильтрация қилинади, унинг турли таркибий қисмларига, асосан ТШ рецепторларига антителалар ишлаб чиқарилади, бу эса Тг ишлаб чиқаришни рағбатлантиришга ва тиреоситларнинг кўпайишига олиб келади. Ушбу антителалар қалқонсимон стимулятори иммуноглобулинлар деб ҳам аталади. Танадаги Тг-нинг ҳаддан ташқари таъсири тиреотоксикознинг ривожланишига олиб келади, унинг белгилари ДТБ билан оғриган беморлар одатда шифокорга мурожаат қилишади [47;51;56].

Генетик мойиллиги бўлган одамларда иммунитет тизимидаги нуқсон ирсий бўлиб, Т-супрессорлар сонининг камайиши билан намоён бўлади. Натижада, қўзғатувчи омиллар таъсирида беморнинг танасида ўз қалқонсимон безига қарши қаратилган лимфоцитларнинг "тақиқланган" клонлари пайдо бўлади. Ушбу лимфоцитлар қалқонсимон безни стимуляция қилувчи гормон рецепторлари (ТШ) билан боғлайдиган ва уни фаоллаштирадиган антителалар ишлаб чиқарувчи Б лимфоцитлари орқали тўғридан-тўғри ёки узликли ҳаракат қилади [65;71].

ДТБ-нинг патоморфологик таснифи (касалликнинг учта варианти) биопсия ёки олиб ташланган қалқонсимон безнинг гистологик текшируви маълумотларига асосланади [5;26].

ДТБ билан ривожланган тиреотоксикоз тананинг барча тизимларига таъсир қилади. Агар ушбу касаллик тўғри даволанмаса, у оғир ногиронлик билан таҳдид қилади ва аритмия ва юрак этишмовчилиги ҳатто ўлимга олиб келиши мумкин [23].

Агар беморда тиреотоксикоз белгилари бўлса, у тиреотроп гормон (ТШ) даражасини жуда сезгир усул билан аниқлайди (сезгир. 0,01 мЕд/л). Агар ТШ даражаси меъёрдан паст бўлса, унда зардоб концентрациясидаги Т4 (тетраиодтиронин, тироксин) ва Т3 (трииодотиронин) текширилади. Т4 ва Т3 даражалари нормал ҳолатга келганда субклиник тиреотоксикоз деб аталадиган тушунча мавжуд [62]. Антителалар орасида ТШ рецепторлари антителалари (аб-Тг) даражаси энг катта клиник аҳамиятга эга [58]. Бошқа антителалар, масалан, тиреоид пероксидаза ва тиреоглобулин (аб-ТПО ва аб-Тг) антителалари бошқа шароитларда ҳам аниқланади, шунинг учун улар фақат кенг қамровли баҳолашда муҳим аҳамиятга эга ва уларни аниқлаш баъзи ҳолатларда ёрдам бериши мумкин [33].

ТШ рецептори антителалари тиреоид пероксидаза ва тиреоглобулинга қарши антителалардан фарқли ўлароқ, ДТБ учун хосдир. Ташхис қўйиш вақтида уларни беморларнинг деярли 99%-да аниқлаш мумкин. Соғлом ахоли орасида улар фақат 1% холларда қайд этилади [28]. ТШ рецепторлари антителалари даражасини аниқлаш касалликнинг боришини башорат қилиш ва консерватив терапия самарадорлигини баҳолаш учун ҳам қўлланилади. Тиреостатик терапия курсини тугатгандан сўнг уларнинг таркибининг кўпайиши 90%-дан ортиқ қайталаниш хавфи билан боғлиқ [41]. ТШ рецепторлари билан боғлиқ иммуноглобулинлар аденилациклазанинг фаоллашишига ва қалқонсимон гормонлар синтезининг ошишига, шунингдек, қалқонсимон без ҳажмининг ошишига олиб келади. Қалқонсимон бездаги аутоиммун жараённи рағбатлантиришда муҳим рол ситокинларга тегишли – ўсимта некрозининг омили (FHOa), интерлейкин (IL) 6, IL-8, бу яллиғланиш реакцияларининг ривожланишига ёрдам беради [50].

Тиреоид гормонларининг кўплиги тўқималарнинг нафас олиш ва оксидловчи фосфорланиш жараёнларини ажратиб туради, бу эса ортиқча иссиқлик ҳосил бўлишига, АТФ-нинг макроэргик алоқаларида тананинг энергия захираларининг пасайишига олиб келади [57]. Энергия танқислиги барча метаболик жараёнларнинг тезлашиши ва кислородга бўлган эҳтиёжнинг ошиши билан тўлдирилади, бу эса ДТБ-нинг клиник кўринишини белгилайди [68].

ДТБ клиник кўринишларининг патогенезида қалқонсимон без гормонларининг симпатик асаб тизимининг фаолиятини кучайтириш қобилияти муҳим рол ўйнайди, бу ҳужайралардаги адренорецепторлар зичлигининг ошиши ва катехоламинларга сезгирликнинг ошиши билан боғлиқ [3]. Бундан ташқари, тиреоид гормонларининг катехоламинларга структуравий ўхшашлиги муҳим: катехоламинлар (дофамин, норадреналин, адреналин) ҳам, қалқонсимон гормонлар ҳам тирозин аминокислотасининг ҳосилалари ҳисобланади [14]. Тиреоид гормонларининг симпатомиметик таъсири натижасида тананинг барча аъзолари ва тизимларининг функционал фаоллиги ошади [16].

Хотима. Сўнгги йилларда ДТБ-нинг клиник кечиши ўзгариб, касалликнинг ремиссияси бўлмаган беморлар сони кўпаймоқда. Дори-дармонларни даволашдан кейин тиротоксикознинг қайталаниш даражаси 35%-дан 80%-гача. Шу муносабат билан, ташхис қўйилган пайтда ДТБ-ни ремиссиясидан рецидивга ўтишини олдини олиш ўта мухим масала хисобланади. ДТБ ремиссиясидан рецидивга ўтишини башорат қилишдаги таклиф қилинган модели юқори сезувчанлик ва ўзига хосликка эга ва ҳар бир беморни даволашда индивидуал ёндашувни танлаш учун мунтазам клиник амалиётда қўлланилиши мумкин.

Адабиётлар рўйхати:

1. Абдулхабирова Ф.М., Безлепкина О.Б., Бровин Д.Н. и др. Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода: клинические рекомендации //Российская ассоциация эндокринологов //Российская ассоциация врачей ультразвуковой диагностики. - Москва, 2020. - URL: http://disuria.ru/_ld/ 9/985_kr20DefIodMZ.pdf
2. Алферова Влада И., Мустафина Светлана В., Римар Оксана Д. Iodine status of the population in Russia and the world: what do we have for 2019? //Clinical and experimental thyroidology. 2019 Sep;15(2):73–82.
3. Аскеров М.Р. Пути улучшения качества жизни и профилактика послеоперационных осложнений при хирургическом лечении больных с доброкачественной тиреоидной патологией //Диссертация -кандидат наук, -Саратов, -2018, -Стр.138.
4. Бирюкова, Й.В., Платонова Н.М. Болезн Грейвса: современные подходы к лечению //Эффективная фармакотерапия. -2018. -№36. -С.50-58.
5. Боташева В.С., Лавриненко А.А., Байрамкулова А.Х. Морфологические параметры оценки функционального состояния шитовидной желези при диффузном токсическом зобе //Россия, Ставрополь, ГМУ, Волгоградский научно-медицинский журнал, -2021, -№1, -Стр.21-24.
6. Диффузно токсический зоб //Клинические рекомендации Обшественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», 2021//https:// library. mededtech.ru/rest/documents/klinreki.
7. Дора С.В. Диффузный токсический зоб: молекулярно-генетические, патоморфологические, иммуногистохимические аспекты клинического течения при различних способах лечения, оптимизация терапии //Диссертация -д.м. н, -Санкт-Петербург, -2022, -Стр.246.
8. Гудиева М.Б. Пути улучшения результатов хирургического лечения диффузного токсического зоба

, //Диссертация, Санкт-Петербург, -2017, -Стр.145.

9. Лебедева Д.В., Иличева Е.А., Григорев Е.Г. Современные аспекты хирургического лечения диффузного токсического зоба //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). -2019. -Т.158, -№3. -С.28-35.

10. Матсинин А.Н., Чурилов А.В., Налетов А.В., Коктишев И.В./Клинико-анамнестическая характеристика беременных с йодным дефицитом. Мат и Дитя в Кузбассе -2022. -(3), -135-139.

11. Митрокҳин В., Никитин А., Бровкина О. Et al. Association betweyen interleukin-6/6R genepolymorphisms and coronary artery disease in Russian population: infuence of interleukin-6/6R gene polymorphisms on infammatory markers //Ж. Инфамм. Рес. -2017. -Вол. 10. -П.151.

12. Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Й., Трошина Й.А. Основы иммунопатогенеза аутоиммунных тиреопатий и сахарного диабета 1 типа //Доктор. Ру. -2019. -Т.159, -№ 4. -С.49-53.

13. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Нагаева Й.И. и др. Диффузнно -токсический зоб/клинические рекомендации //Российская ассоциация эндокринологов. - Москва, -2021, https://www.endocrincentr.ru/sites/default /files/specialists/science/clinicrecommendations/klinreki ДТЗ финал.пдф.

14. Пейкришвили Н.Э. Полиморфние варианти генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А у болних диффузним токсическим зобом // Диссертация - кандидат наук, 2022., Санкт-Петербург, Стр.142.

15. Пигарова Э.А., Розҳинская Л.Й., Белая Зҳ.Э. et all. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of D deficiency in adults//Problems of Endocrinology. -2016, -62(4), -60-84. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl201662460-84

16. Савченко А.А., Догадин С.А., Дудина М.А., Матсйнина В.П. The clinical and immunological indices and their interaction with thyroid status in patients with Graves' disease depending on thyrocytes peroxidase autoantibodies level //Проблемы эндокринологии. -2016; 62(1): 4-9. (in Russian).

17. Сахипов Д.Р. Дифференцированная тактика при хирургическом лечении болных с диффузным токсическим зобом //Диссертация, канд. Мед. Наук. -Самара. -2016, -Стр.155.

18. Солнцева А.В. Диффузно токсический зоб у детей //Учебно-методическое пособие, -Беларусь, -Минск, -БГМУ, -2016 -49.стр.

19. Стяжкина С.Н., Порываева Е.Л., Валинуров А.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний шитовидной железы //Здоровье и образование в XXИ веке: журн. науч. ст. -2017. -Т.19, -№8. -С.144-146.

20. Суркан А.А. Влияние дефицита микроэлемента йода в окружаюшей среде на шитовидную железу // Молодежный инновационный вестник. -2021. -Т.1, №51. -С.99-104.

21. Трошина Й.А., Платонова Н.М., Панфилова Й.А. et al. The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009-2015 //Problems of Endocrinology. -2018, -May, -64(1), -21–37.

22. Трошина Й.А., Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М. et all. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезн Грейвса), узловым/многоузловым зобом //Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». -2021. -30с.

23. Тухтаев Ж.К. Буқоқнинг токсик шаклларини жаррохлик даволашнинг прогностик омиллари // диссер.т.ф.н., -Бухоро, -2023, -120 бет.

24. Вежразкова Д., Всэлак Ж., Ваславикова Э. et all. Genetic predictors of the development and recurrence of Graves' disease //Physiol. Res. -2018, -67(suppl.3), -S.431-9, DOI: 10.33549/physiolres.934018.

25. Волкова А.Р., Дора С.В., Алламова Г.Г. и др. Прогностическая модель вероятности ремиссии заболевания у больных диффузным токсическим зобом //Доктор.Ру. 2020; 19(2): 40–4. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-40-44.

26. Хамидов Ф.Ш. Сложности морфологии хирургического лечения диффузно токсического зоба //Ж. Экономика и социум, -№11(90), -2. -2021. -587.

27. Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С., Хантакова Е.А. Синдром тиреотоксикоза: этиология, патогенез, диагностика, лечение: учебное пособие //Иркутск, ИГМУ, -2018, -52с.

28. Харинсева С.В., Таскина Е.С. Значение интерлейкинов 17, 23 и антител к рецептору тиреотропного гормона в патогенезе эндокринной офтальмопатии //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. -2018. -Т.14, № 2. -С. 72-80.

29. Яногян Й.О., Маркво Л.И. Развитие патологии шитовидной железы, связанной с дефицитом йода в организме у людей, проживаюших на Кавказе //Молодой ученый. -2016. -№26-2, -(130). -С.52-54.

30. Akahane M., Watanabe M., Inoue N. Et al. Association of the polymorphisms of chemokine genes (IL8, RANTES, MIG, IP10, MCP1 and IL16) with the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases //Autoimmunity. -2016. -Vol.49. -P.312-319.

31. Al Rushood M., Al-Eisa A.A., Haider Rushood M.Z./Interleukin-4 and Interleukin-13 Gene Polymorphisms in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome //Front Pediatr. -2020. -Vol.8. -P.591349.

32. Amr K., El-Awady R., Raslan H. Assessment of the -174G/C (rs1800795) and -572G/C (rs1800796) interleukin 6 gene polymorphisms in Egyptian patients with rheumatoid arthritis //Open Access Macedonian J. Med. Sci. –2016. – Vol.4, -№ 4. –P.574-577.

33. Antonelli A., Fallahi P., Elia G. Et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy //Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. -2020. -Vol.34, -№1. -P.101388.

34. Antonelli A., Ferrari S.M., Ragusa F. Et al. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors //Ann. Endocrinol (Paris). -2018. -Vol.79, -№6. -P.599-607.

35. 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. -Vol.29, №9. -P.11921200.

36. Bartalena L., Chiovato L., Vitti P. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any) //Journal of Endocrinological Investigation. –2016. – Vol.39. – P.1105-1114.

37. Boeta-Lopez K., Duran J., Elizondo D. Et al. Association of interleukin-6 polymorphisms with obesity or metabolic traits in young Mexican-Americans//Obes. Sci. Pract. -2017. -Vol.4, №1. -P.85-96.

38. Bouga M., Lean M.E.J., Combet E./Contemporary challenges to iodine status and nutrition: the role of foods, dietary recommendations, fortification and supplementation. Proceedings of the Nutrition Society. -2018. -77(3), 302–313.

39. Burch H.B., Cooper D.S. Anniversary review: antithyroid drug therapy: 70 years later //Eur. J. Endocrinol. –2018. –Vol. 179, № 5. –P. R261- R274.

40. Carvalho A.C., Machado A., Embalo A.R., Bordalo A.A. Endemic goiter and iodine deficiency status among Guinea-Bissau school-age children //Eur. J. Clin. Nutr. -2018. -Vol.72, -№11. -P.1576-1582.

41. Chen H., Ding S., Liu X. Et al. Association of interleukin- I.6 genetic polymorphisms and environment

factors interactions with coronary artery disease in a chinese han population //Clin. Exp. Hypertens. -2018. -Vol.40. -P.514-517.

42. Davies T.F., Andersen S., Latif R. et al./Graves' disease //Nature Rev. Dis. Primers. -2020. -Vol.6, №1. -doi:10.1038/s41572-020-0184-y.

43. De Leo S., Lee S.Y., Braverman L.E. Hyperthyroidism //Lancet. -2016. -Vol.388. -P.906-918.

44. Dekkers O.M., Horváth-Puho E., Cannegieter S.C. et al. Acute cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hyperthyroidism: a population-based cohort study //Eur. J. Endocrinol. - 2017. -V. 176, №1. -P.1-9.

45. Diana T., Daiber A., Oelze M. et. all. Stimulating antibodies to the TSH receptor and oxidative stress in Graves' disease //JCEM, -2018, -103, 3668–77.

46. Diker-Cohen T., Duskin-Bitan H., Shimon I. Et al. Disease presentation and remission rate in Graves' disease treated with antithyroid drugs: is gender really a factor? // Endocr. Pract. - 2019. - Vol. 25, № 1. - P. 43-50.

47. Eliana F., Suwondo P., Asmarinah A. et al. The Role of Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4 (CTLA-4) Gene, Thyroid Stimulating Hormone Receptor (TSHR) Gene and Regulatory T-cells as Risk Factors for Relapse in Patients with Graves' Disease//Acta Med. Indones. –2017. –V.49, №3. –P.195-204.

48. European Thyroid Association Guideline for the management of Graves' hyperthyroidism //Eur. Thyroid J.-2018. -Vol. 7, №4. -P. 167-186.

49. García-Mayor R.V., Álvarez-Vázquez P., Fluiters E. Et al. Long-term remission following antithyroid drug withdrawal in patients with Graves' hyperthyroidism: parameters with prognostic value //Endocrine. -2019. -Vol.63. -P.316-322. -doi:10.1007/s12020-018-1785-z.

50. Heeb L.E.M., Egholm C., Boyman O./Evolution and function of interleukin-4 receptor signaling in adaptive immunity and neutrophils //Genes Immun. -2020. -Vol.21. -P.143-149.

51. Hesarghatta Shyamasunder A., Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease //Clin. Endocrinol. (Oxf). -2017. -Vol.86, №5. -P.652-657. -doi:10.1111/ cen.13327.

52. Jayatissa R., Gorstein J., Okosieme O.E. et all. Stable Iodine Nutrition During Two Decades of Continuous Universal Salt Iodisation in Sri Lanka. Nutrients. -2020, -Apr, -12(4), – P.-1109.

53. Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedüs L. it all. European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism//Eur. Thyroid J. -2018, -Aug, -7(4), -P.167-186. doi:10.1159/000490384.

54. Karmisholt J., Andersen S.L., Bulow-Pedersen I. Et al. Predictors of Initial and Sustained Remission in Patients Treated with Antithyroid Drugs for Graves' Hyperthyroidism: The RISG Study //J. Thyroid Res. - 2019. - Vol. 2019. -P.5945178.

55. Khattak Rehman Mehmood, Ittermann till, Nauck Matthias et all. Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany // Population Health Metrics. -2016, -Nov, -Vol.14(1).

56. Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jorgensen H.L. et al. Excess mortality in treated and untreated hyperthyroidism is related to cumulative periods of low serum TSH //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2017. - Vol. 102. - P. 23012009.

57. Liu R., Wang M., Li E. Et al. Dysregulation of microRNA-125a contributes to obesity-associated insulin resistance and dysregulates lipid metabolism in mice // Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids. - 2020. - Vol. 1865, №5. -P.158640. -doi:10.1016 j. bbalip.2020.158640.

58. Lv L.F., Jia H.Y., Zhang H.F., Hu Y.X./Expression level and clinical signifcance of IL-2, IL-6 and TGF-β in elderly patients with goiter and hyperthyroidism //Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. –2017. –V. 21. –P. 4680-4686.

59. Ma Z.F., Skeaff S.A. Assessment of Population Iodine Status. In Iodine Deficiency Disorders and Their Elimination //Cham, Switzerland: Springer; 2017: 15-28.

60. Magri F., Zerbini F., Gaiti M. Et al. Gender Influences the Clinical Presentation and Long-Term Outcome of Graves' Disease //Endocr. Pract. -2016. -Vol. 22, № 11. -P.1336-1342. -doi:10.4158/EP 161350.0R.

61. Maurer E., Maschuw K., Reus's A. et al. Total Versus Near-total Thyroidectomy in Graves' Disease: Results of the Randomized Controlled Multicenter TONIG-trial // Ann. Surg. –2019. – Vol.270, № 5. – P. 755-761.

62. Minasyan M., Dulba A., Smalarz A. fT3:fT4 ratio in Graves' disease - correlation with TRAb level, goiter size and age of onset[et al.] //Folia Med. Cracov. -2020. - Vol. 60, № 2. - P. 15-27. - doi: 10.24425/fmc.2020.135010.

63. Mu L., Ren C., Xu J./Total versus near-total thyroidectomy in Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of comparative studies //Gland Surg. -2021. -Vol.10, -№2. -P.729-738.

64. Park S.Y., Kim B.H., Kim M. et al./The longer the antithyroid drug is used, the lower the relapse rate in Graves' disease: a retrospective multicenter cohort study in Korea// Endocrine. -2021. -Vol.74, -№1. -P.120-127.

65. Rapoport B., McLachlan S.M. TSH receptor cleavage into subunits and shedding of the Asubunit; a molecular and clinical perspective //Endocr. Rev. -2016. -Vol.37. -P.114-134.

66. Rosen Shani R., Ovadia Yaniv S., Anteby Eyal Y. et all. Low intake of iodized salt and iodine containing supplements among pregnant women with apparently insufficient iodine status - time to change policy? Israel Journal of Health Policy Research. -2020, -Mar, -Vol.9(1).

67. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis//Thyroid J. 2016; -Vol.26(10): -P.1343-1421.

68. Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An Update on D Metabolism/Int J. Mol Sci. -2020, -21(18), -6573, Published 2020 Sep 8.

69. 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. -Vol.42. -P.662-675. -doi: 10.1016/j.clinthera.

70. Smith T.J., Hegedüs L. Graves' Disease //N. Engl. J. Med. -2016. -Vol.375, №16. -P.1552-1565. -doi:10.1056/NEJMra1510030.

71. Stohr M., Oeverhaus M., Lytton S.D. et al. Predicting the Relapse of Hyperthyroidism in Treated Graves' Disease with Orbitopathy by Serial Measurements of TSH-Receptor Autoantibodies //Horm. Metab. Res. -2021. -Vol.53, №4. -P.235-244. -doi:10.1055/a-1373-5523.

72. Sun Dianjun, Codling Karen, Chang Suying et all. Eliminating Iodine Deficiency in China: Achievements, Challenges and Global Implications. Nutrients. -2017, -9(4), -361.

73. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A. et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism // Nat. Rev. Endocrinol. -2018. -Vol.14, №5. -P.301-316. -doi:10.1038/nrendo.2018. 18.

74. Visser T.J. Regulation of thyroid function, synthesis and function of thyroid hormones //Thyroid Dis, -2018. -125(12):1652-6.

75. Vitals'-Noyola M., Ramos-Levi A.M., Martínez-Hernández R. Et al. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders// Endocrine. –2017. –Vol. 57. –P.409-417. /193.

76. Wawrusiewicz-Kurylonek N., Koper-Lenkiewicz O.M., Gościk J. Et al. Association of PTPN22 polymorphism and its correlation with Graves' disease susceptibility in Polish adult population-A preliminary study //Mol. Genet. Genomic Med. -2019. -Vol. 7, № 6. -P. e661. - doi:10.1002/mgg3.661.