

Научно-практический журнал

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

Клиническая и Экспериментальная Тиреологическая

Clinical and
Experimental
Thyroidology

ТОМ 16
2020
№ 3

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)

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,853

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: Россия, Москва, ул. 3-я Мытищинская, д.16.
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 Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 27.01.2021 г.
Подписано в печать 16.03.2021 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

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

Клиническая и экспериментальная тиреоидология

Том 16, №3

Июль-Сентябрь

2020

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

МОРГУНОВА Т.Б.

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)
КАНДРОР В.И., д.м.н., профессор (Москва)
МАЛИЕВСКИЙ О.А., д.м.н., профессор (Уфа)
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)
РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (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)

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

**«CLINICAL AND EXPERIMENTAL
THYROIDOLOGY»:**
Quarterly peer-review medical journal

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

Impact-Factor RSCI 2019

0.853

EDITORIAL CONTACT

Address: 16, 3rd Mytischinskaya str., Moscow,
Russian Federation, 129626

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. 16 Issue 3 July-September 2020

**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

MORGUNOVA T.B., MD, PhD

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)

KANDROR V.I., MD, PhD (Moscow, Russia)

MALIYEVSKIY O.A., MD, PhD (Ufa, Russia)

PETERKOVA V.A., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

PETUNINA N.A., MD, PhD (Moscow, Russia)

RUMYANTSEV P.O., 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)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

DE GUSTIBUS		DE GUSTIBUS
-------------	--	-------------

Г.А. Герасимов НЕ САМЫЙ ПРОСТОЙ ЗОБ	4	G.A. Gerasimov NOT THAT SIMPLE GOITER
---	---	---

ОБЗОРЫ		REVIEWS
--------	--	---------

Э. Пирс СРАВНЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ АМЕРИКАНСКОЙ ТИРЕОИДНОЙ АССОЦИАЦИИ (АТА) И АМЕРИКАНСКОГО КОЛЛЕДЖА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ (АКАГ) ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ. РУССКИЙ ПЕРЕВОД	12	Pearce E.N. A COMPARISON OF ATA AND UPDATED ACOG GUIDELINES FOR THYROID DISEASE IN PREGNANCY. RUSSIAN TRANSLATION
--	----	---

Е.И. Ким, Д.А. Димитрова, Н.Н. Катамадзе, Т.С. Дзантиева, Е.А. Пигарова ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	16	Kim E.I., Dimitrova D.A., Katamadze N.N., Dzantieva T.S., Pigarova E.A. ENDOGENOUS AND EXOGENOUS INTERFERENCES IN THYROID FUNCTION IMMUNOASSAYS
--	----	--

Е.А. Трошина, Е.С. Сенюшкина РОЛЬ ЦИНКА В ПРОЦЕССАХ СИНТЕЗА И МЕТАБОЛИЗМА ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	25	Troshina E.A., Senyushkina E.S. THE ROLE OF ZINC IN THE SYNTHESIS AND METABOLISM OF THYROID HORMONES
--	----	--

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
---------------------	--	-----------

ПЕРЕВОД РАЗОСЛАННОГО ПОЛОЖЕНИЯ О ВАКЦИНАЦИИ ОТ COVID-19 ВСЕМ ПРЕЗИДЕНТАМ СОВЕТОВ АФФИЛИРОВАННЫХ ОБЩЕСТВ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ЭНДОКРИНОЛОГОВ	31	TRANSLATION OF THE ESE STATEMENT CONCERNING COVID-19 VACCINATION SENT TO ALL PRESIDENTS OF THE ESE COUNCIL OF AFFILIATED SOCIETIES
---	----	---

НЕ САМЫЙ ПРОСТОЙ ЗОБ



© Г.А. Герасимов

Глобальная сеть по йоду, Мёртл Бич, США

В 2020 г. исполняется столетняя годовщина публикации классического исследования американских врачей Д. Марина и О. Кимбалла об эффективности профилактики эндемического зоба у детей в г. Акрон, штат Огайо. Хотя зоб известен с незапамятных имен, до сих пор существует проблема с определением нормального размера щитовидной железы, без решения которой диагностика зоба остается крайне субъективной. Например, в Швеции за последние 20 лет не было зарегистрировано ни одного случая эндемического зоба, что неудивительно: страна уже десятилетия назад устранила эту патологию, а медианная концентрация йода в моче указывает на оптимальную обеспеченность населения йодом. Случаи спорадического зоба у детей в Швеции тоже единичны — не более 6–8 в год на всю страну. А вот в Беларуси с тем же числом населения (около 10 млн) в год регистрируется около 2900 случаев зоба у детей, причем как эндемического, так и спорадического. Притом что в Беларуси за счет высокого использования йодированной соли с начала 2000-х гг. также нет йодного дефицита, но заболеваемость зобом у детей, многократно снизившись за прошедшие 20 лет, остается в 3 раза выше, чем в России, где йодная профилактика если и проводится, то в ограниченном масштабе. Из опыта Беларуси, Швеции и России мы видим, что главным при оценке данных по заболеваемости зобом и другими болезнями щитовидной железы, связанными с йодной недостаточностью, должны быть не абсолютные числа, а тенденция этих показателей за прошедшие годы. Эти сведения должны более активно использоваться эндокринологами в России для оценки эффективности профилактических мероприятий как на региональном, так и федеральном уровне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йод; зоб эндемический; зоб спорадический; заболеваемость; распространенность; медицинская статистика; Россия; Беларусь; Швеция.

NOT THAT SIMPLE GOITER

© Gregory A. Gerasimov

Iodine Global Network (IGN), Myrtle Beach, USA

The year 2020 marks the centenary of the publication of a classic study by American physicians D. Marine and O. Kimball on the effectiveness of endemic goiter prevention in children in Akron, Ohio. Although goiter has been known from immemorial times, there is still a problem with determining the normal size of the thyroid gland, without which the diagnosis of goiter remains extremely subjective. For example, in Sweden over the past 20 years, not a single case of endemic goiter has been registered, which is not surprising: the country eliminated this pathology decades ago, and the median urinary iodine concentration indicates the optimal iodine intake. Cases of sporadic goiter in children in Sweden are also rare — no more than 6–8 per year. But in Belarus, with the same population (about 10 million), about 2900 cases of goiter in children, both endemic and sporadic, are recorded annually despite the fact that, due to the extensive use of iodized salt since the beginning of the 2000s, there is no iodine deficiency. The incidence of goiter in children, however, having decreased many times over the past 20 years, remains 3 times higher than in Russia, where iodine prophylaxis, if carried out on a limited scale. From the experience of Belarus, Sweden and Russia, we see that the main thing when assessing data on the incidence of goiter and other thyroid diseases associated with iodine deficiency should be not absolute numbers, but the trend of these indicators over the past years. This information should be more actively used by endocrinologists in Russia to assess the effectiveness of preventive measures both at the regional and federal levels.

KEYWORDS: iodine; endemic goiter; sporadic goiter; incidence; prevalence; medical statistics; Russia; Belarus; Sweden.

В 1905 г., после окончания медицинского факультета Университета Джонса Хопкинса, 25-летний врач Дэвид Марин (David Marine) приехал продолжать последипломное образование в университетскую больницу «Лейк-сайт» в г. Кливленде, штат Огайо. Существует легенда, что на первой же встрече его новый руководитель спросил Дэвида о том, какую научную тему он хотел бы разрабатывать наряду с клинической деятельностью. Вопрос был неожиданным, но молодой доктор вспомнил, что

во дворе больницы он видел несколько бродячих собак с явно увеличенной щитовидной железой, и уверенно заявил, что хотел бы заняться проблемой зоба. Что было весьма актуально для Кливленда, расположенного в «зобном поясе» США (goiter belt), протянувшемся вдоль Аппалачей от Великих озер до самого юга страны [1].

Свои экспериментальные исследования Д. Марин, который перед переходом на медицинский факультет обучался на зоолога, начал на собаках (возможно, тех самых,



что увидел на больничном дворе) и вскоре доказал, что назначение им йода не только вело к редукции зоба, но и превращало животных из «изможденных и вялых» в «активных и крепких», а зобно измененная щитовидная железа содержала меньше йода, чем у здоровых животных. Надо отметить, что в начале XX в. существовало представление о том, что зоб может быть вызван некими инфекционными факторами¹, а лечение препаратами йода считалось опасным из-за их токсичности.

Убедившись в эффективности и безопасности йода, в ставшем классическим исследовании, проведенном в г. Акрон, штат Огайо, Д. Марин и его коллега О. Кимбалл (O. Kimball) назначали школьницам младших классов по 200 мг (!) йодида натрия в водном растворе курсами по 10 дней (общая доза — 1700 мг йода) каждые 6 мес в течение 2,5 года. Школьницам с 5-го по 8-й класс доза йода была удвоена. По современным меркам, использованные дозы йода кажутся явно чрезмерными. Впрочем, Д. Марин и О. Кимбалл сами признавали, что эти дозы «значительно превышают количество йода, необходимое для насыщения даже самых крупных щитовидных желез», но не ожидали, что они будут токсичными (что, кстати, полностью подтвердилось).

Лечение йодидом натрия было назначено 2000 девочек, родители которых дали на то согласие. Контрольную группу составили примерно такое же число школьниц, не получивших разрешения от родителей на лечение. С современных позиций подбор испытуемых нельзя считать в должной мере рандомизированным, но, как известно, классикам науки многое можно простить.

Примерно половина девочек (числом 908) из основной группы получавших йод не имели зоба. Через 2,5 года он вновь появился только у 0,2% из них, у остальных 99,8% зоба «как не было, так и не стало». На фоне назначения препарата йода зоб уменьшился в размере у 60,3%, вырос — у 0,2% и не изменился у 39,5% девочек. В контрольной группе уменьшение зоба было выявлено у 13,8%, увеличение — у 14,2%, без изменения — у 72%.

Результаты этого исследования были опубликованы в журнале *Archives of Internal Medicine* ровно 100 лет тому назад [2], в уже далеком от нас 1920 г. Юбилею этого события посвящена моя очередная публикация в рубрике «De Gustibus», которая в этом году справляет куда как более скромный юбилей, а именно — 10 лет, что дает мне очередной шанс погреться в лучах чужой славы.

За 10 лет я опубликовал в этом журнале около 40 колонок. В некоторых из них я в той или иной мере обсуждал проблемы йодного дефицита и эндемического зоба. Но эта колонка будет целиком посвящена рассуждениям о зобе как таковом, притом самом простом, без наличия узлов и дисфункции щитовидной железы.

Зоб известен людям с доисторических времен и нашел отражение в изобразительном искусстве, включая приведенную здесь фотографию (рис. 1), получившую премию на конкурсе World Press Photo в 2012 г. С опре-



Рис. 1. Фотопортрет африканской женщины с видимым зобом; один из победителей конкурса World Press Photo в 2012 г.

делением зоба также нет проблем — это припухлость на передней поверхности шеи за счет увеличенной щитовидной железы.

Но если мы судим об увеличении железы, то должен существовать верхний порог нормы, как красная отметка у 37°C на старом ртутном градуснике. Однако большинство определений и классификаций зоба норму не описывают, оставляя простор волюнтаризму. Например, в широко используемой в России как минимум до конца 1990-х гг. классификации, предложенной О.В. Николаевым в 1932 г., вообще не указано, при какой ситуации щитовидная железа не является увеличенной. При нулевой степени, когда она не пальпируется? При степени 1, когда прощупывается только перешеек, или при степени 2, когда пальпируются обе доли щитовидной железы? Только при степени 3, когда контуры железы видны на глаз, она «официально» признается увеличенной. Тут надо еще раз упомянуть, что О.В. Николаев создавал классификацию для массовых обследований распространенности эндемического зоба, но впоследствии она стала использоваться в клинической практике даже для определения степеней диффузного токсического зоба [3].

Дефиницию нормы не дало и определение, предложенное Панамериканской организацией здравоохранения² для, вновь подчеркиваю, *эпидемиологических исследований* распространенности эндемического зоба. Оно гласит, что «щитовидная железа, объем латеральных

¹ Спустя 10 лет коллеги из Университета Джонса Хопкинса обнаружили зоб у кроликов, зараженных возбудителем сифилиса, и обратились за советом к Д. Марину — уже известному к тому времени ученому. Изучив морфологию щитовидных желез, он предположил, что зоб был вызван капустой, которой в изобилии кормили кроликов, и этот зобогенный эффект может быть предотвращен назначением препаратов йода. Так было подтверждено зобогенное действие тиоцианатов.

² Панамериканская организация здравоохранения была создана в 1902 г. В 1949 г. вошла в состав ВОЗ на правах регионального офиса для стран американского континента.

Таблица 1. Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния (E01). МКБ-10 (Пересмотр 2016 г.) [7]

Исключены:

- E00 Синдром врожденной йодной недостаточности;
- E02 Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности

Остались:

- E01.0 Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью;
- E01.1 Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью. Узловой зоб, связанный с недостатком йода;
- E01.2 Зоб (эндемический), связанный с йодной недостаточностью, неуточненный;
- E01.8 Другие болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния.

долей которой превышает объем концевых фаланг больших пальцев обследуемого человека, считается зобной. В этой ситуации щитовидная железа считается *увеличенной в четыре–пять раз*» [4].

Обратите внимание, что в приведенном выше определении не дается условной нормы пальпаторного объема щитовидной железы: если ее латеральные доли оказываются больше фаланги большого пальца, то она уже «увеличена в четыре–пять раз». К слову сказать, это определение было предложено в ту пору (1986 г.), когда ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы только-только начинало свое развитие.

Но эта технология развивалась очень быстро, и уже в начале 1990-х гг. стали доступны портативные сканеры, которые можно было использовать в полевых исследованиях для достаточно надежного определения размеров каждой из долей щитовидной железы с дальнейшим расчетом ее объема. Именно таким образом предполагалось наконец объективизировать ее увеличение. И, опять двадцать пять, верхние пороговые значения (cut-off levels) объема щитовидной железы были созданы для проведения *эпидемиологических* исследований для оценки частоты зоба в популяции.

На практике УЗИ щитовидной железы, как и любое другое инструментальное обследование, должно проводиться по клиническим показаниям; в подавляющем большинстве — при подозрении на наличие образования (узла), выявленного пальпаторно или визуально. Подготавливая эту колонку, я проконсультировался с несколькими ведущими эндокринологами США и Западной Европы. Например, авторитетный американский тиреолог, профессор Элизабет Пирс (Elizabeth Pearce) из Университета Бостона, написала мне: «Я не использую пороговые значения объема зоба в клинической практике. Мне известны данные об объемах щитовидной железы у детей в зависимости от площади поверхности тела, но я не знаю точного источника таких сведений для взрослых»³.

И действительно, я потратил немало времени на поиски такого источника и наконец нашел публикацию [5] на одном из англоязычных интернет-ресурсов для врачей-радиологов⁴. В ней сказано, что «объем щитовидной железы (за исключением перешейка, если его толщина не превышает 3 мм) составляет 10–15 мл у женщин и 12–18 мл у мужчин. Пороговая величина для зоба

у взрослого мужчины составляет 25 мл, а у взрослых женщин — 18 мл». Эти пороговые значения были предложены немецкими врачами еще в 1988 г. [6].

К теме использования УЗИ для диагностики зоба мы еще вернемся в этой статье, а сейчас поговорим о статистике. В таблице 1 представлен список болезней щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, согласно МКБ-10 с учетом пересмотра в 2016 г. [7].

Этот пересмотр исключил из перечня болезней такое нелепое состояние, как «синдром врожденной йодной недостаточности (E00)». Изначально под этим синдромом понимались достаточно редкие в наше время случаи кретинизма (микседематозного и неврологического). Если 25–30 лет тому назад такие случаи (в большинстве случаев — недиагностированные) действительно встречались в очагах тяжелого йодного дефицита (в России, например, в республике Тува), то в настоящее время для выявления признаков неврологического кретинизма детским врачам нужно иметь уникальные знания и подготовку. Тем не менее до недавнего времени такой диагноз ничтоже сумняшеся ежегодно выставляли тысячам российских детей, причем не только в младенческом, но и подростковом возрасте. Об этом я уже писал несколько лет тому назад в одной из своих колонок [8]. Неужели их читают чиновники ВОЗ?

Другим нелепым диагнозом был «субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности (E02)». Дифференцировать его с просто субклиническим гипотиреозом нет никакой возможности, и он, спасибо творцам МКБ-10, остался в прошлом.

Данные о заболеваемости зобом (отношение числа лиц с впервые установленным диагнозом к числу населения в расчете на 100 000 человек) и его распространенности (отношение общего числа больных к числу населения в расчете на 100 000 человек) в Российской Федерации за период с 2009 по 2015 г. были представлены в очень полезной статье Е.И. Трошиной и соавт., опубликованной в 2018 г. [9]. Их мы и используем для дальнейшего анализа. Правда, в использованной авторами официальной статистике в одну группу были объединены все сведения по зобу, связанному с йодной недостаточностью, а именно: диффузному (E01.0), многоузловому (E01.1) и неуточненному (E01.2). Отдельно учитывались сведения по диффузному нетоксическому зобу (E04.0), который, по идее, не связан с йодной недостаточностью и считается «спорадическим»⁵.

³ Э. Пирс — личное сообщение.

⁴ В отличие от России, где существует отдельная врачебная специальность «Ультразвуковая диагностика», в США и большинстве европейских стран УЗИ отнесено к компетенции врачей-рентгенологов (радиологов).

⁵ В статье [9] он проходит под названием «другие формы нетоксического» зоба.

И действительно, на практике дифференцировать спорадический зоб от эндемического по клинико-лабораторным данным практически невозможно. Для этого используется другой критерий: «спорадическим» зоб считается только в странах и регионах с оптимальной йодной обеспеченностью, где эндемического зоба не должно быть по определению. Интересно, что в России на начало 2016 г. было зарегистрировано на 30% больше пациентов с «другими формами нетоксического зоба» (1 028 830), чем со всеми болезнями щитовидной железы, связанными с йодной недостаточностью (703 062), вместе взятыми [9]. Какими критериями руководствовались врачи, относя часть диагнозов к категории, связанной с йодным дефицитом (E01), а другие — к спорадической категории (E04), остается непознанным знанием. Для дальнейшего анализа все перечисленные выше нозологические единицы (E01.0, E01.1, E01.2 и E04) были объединены в одну группу под названием «эндемический и другие формы нетоксического зоба».

Используя регрессионный анализ, авторы обсуждаемой статьи [9] показали отсутствие достоверной динамики первичной заболеваемости эндемическим и другими формами нетоксического зоба (здесь и далее в расчете на 100 тыс. населения) у детей в возрасте до 14 лет. У подростков 15–18 лет было отмечено достоверное, хотя и незначительное снижение заболеваемости зобом (рис. 2).

А вот у взрослых лиц наблюдалась разнонаправленная динамика распространенности и заболеваемости зобом (рис. 3). Снижение заболеваемости зобом хотелось бы, конечно, объяснить эффектом проводимых с начала 2000-х гг. мер профилактики (хотя и весьма ограничен-

ных), но мешают смутные сомнения: если бы такие меры были действительно адекватными, то в первую очередь это отразилось бы на заболеваемости и распространенности зоба у детей, чего не было, увы, зарегистрировано. Сравнительно небольшой рост распространенности зоба у взрослых авторы объясняют «значимым увеличением продолжительности жизни». Но, мне кажется, есть и более простое объяснение: у детей и подростков велика возможность редукции диффузного зоба, особо в случае назначения популярных в России и достаточно доступных йодных добавок или при использовании в питании йодированной соли. Иными словами, примерно у одинакового числа детей диагноз зоба устанавливался впервые и снимался в связи с «выздоровлением». А вот у взрослых лиц редукция многоузлового зоба, включенного в статистику наряду с диффузным, значительно менее вероятна, что приводит к накоплению таких пациентов в популяции и росту распространенности патологии. В любом случае очевидно, что игнорирование простых и доступных мер профилактики, т.е. обязательного использования йодированной соли в домохозяйствах и пищевой особенно, хлебопекарной промышленности, ведет к стагнации: заболеваемость зобом не растет, но и существенно не снижается.

Я уже, наверное, утомил своих читателей, прославляя в своей колонке успехи братской Беларуси в устранении йодного дефицита. Но лучшего примера, чем страна, у которой с Россией нет, по существу, даже государственной границы, мне так и не удалось найти. Для иллюстрации я воспользуюсь данными из двух статей Т.В. Мохорт и соавт. [10, 11], опубликованных в том же

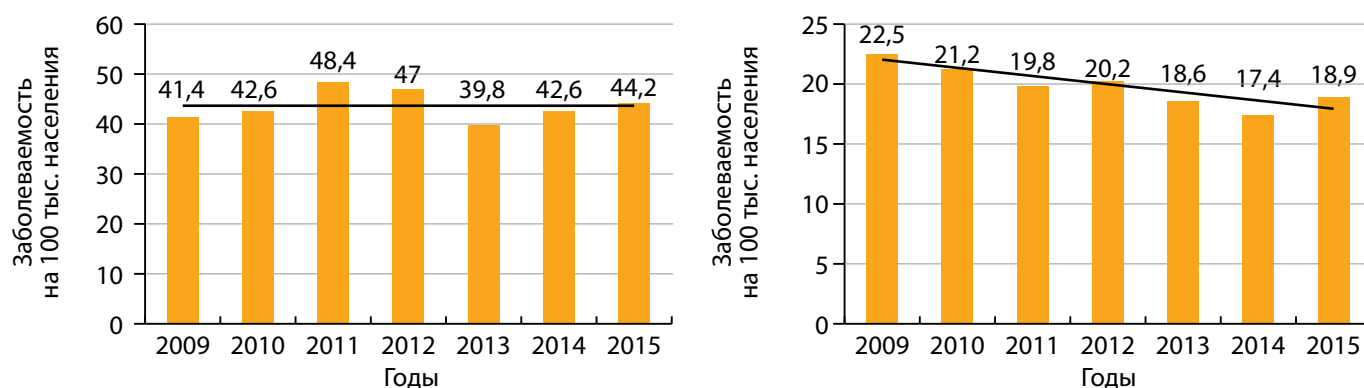


Рис. 2. Динамика заболеваемости эндемическим и другими формами нетоксического зоба у детей (левый график) и подростков (правый график) в Российской Федерации с 2009 по 2015 гг. [9].

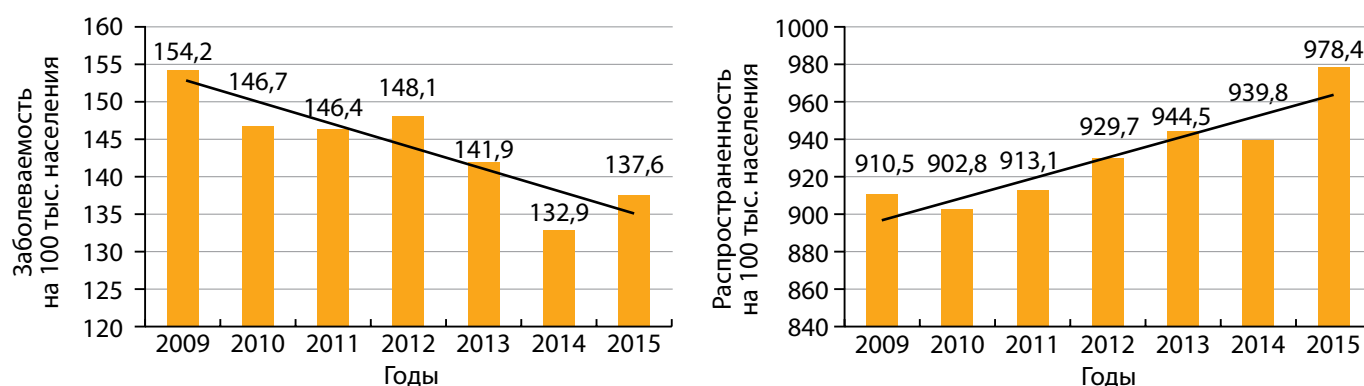


Рис. 3. Динамика заболеваемости (левый график) и распространенности (правый график) эндемическим и другими формами нетоксического зоба у взрослых лиц в Российской Федерации с 2009 по 2015 гг. [9].

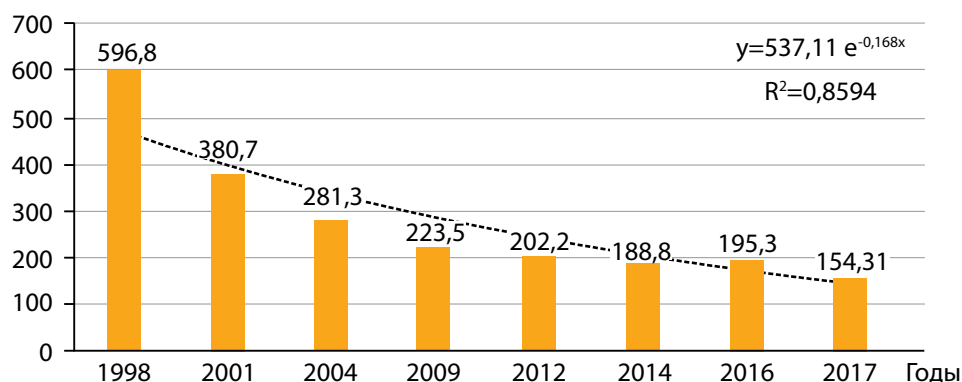


Рис. 4. Динамика заболеваемости диффузным зобом (E01.0 и E04.0) у детей и подростков в Республике Беларусь за период с 1998 по 2017 гг. [10]

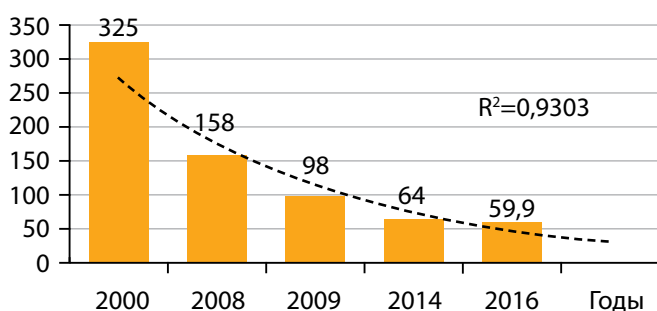


Рис. 5. Динамика заболеваемости диффузным зобом (E01.0 и E04.0) у взрослых лиц за период с 2000 по 2016 гг. в Республике Беларусь [11].

2018 г. и представленных на рис. 4 и 5. При сопоставлении белорусских и российских статистических данных следует учитывать ряд обстоятельств. Во-первых, в доступных мне публикациях из Беларуси есть данные только по первичной заболеваемости, а не по накопленным случаям зоба (распространенности). Во-вторых, в Беларуси не выделяется отдельная группа подростков, а «детский» возраст простирается до 18 лет. В-третьих, по сведениям, полученным от авторов статьи⁶, на графиках представлена заболеваемость только диффузным (эндемическим) зобом, связанным с йодной недостаточностью (E01.0), и диффузным нетоксическим (спорадическим) зобом (E04.0).

Как видно из рис. 4, с 1998 г. (т.е. до начала йодной профилактики) по 2017 г. заболеваемость зобом у детей снизилась почти в 4 раза. При этом в абсолютных показателях в 2014–2017 гг. она была больше российской примерно в 3,5–4 раза. Объяснить этот феномен можно только тем, что в Беларуси чаще проводят обследование щитовидной железы, а «кто ищет, тот всегда найдет». Массовый скрининг патологии щитовидной железы у детей в Беларуси начался в 1990-х гг. после резкого роста заболеваемости раком этого органа, и эта озабоченность, очевидно, сохраняется и поныне.

Заболеваемость зобом у взрослых лиц в Беларуси с 2000 по 2016 гг. снизилась в 5,4 раза (рис. 5) и в абсолютном выражении на 2016 г. была ниже российского показателя в 2,3 раза. Для объяснения этого факта уже не надо искать какие-то особые причины: сказались влияние эффективной программы йодной профилактики, проводимой в Беларуси с начала двухтысячных годов.

Ну а как обстоят дела в других странах? С этим вопросом я обратился к известному эпидемиологу, профессору Марии Андерссон из Университета Цюриха в Швейцарии. Вот что она мне ответила: «Сходная система статистического учета заболеваний существует в Скандинавских странах. У них самые систематизированные и полные медицинские записи в Европе, поскольку система здравоохранения является общедоступной и все данные о посещениях врача, диагнозах и лечении увязаны с личными идентификационными номерами жителей. Сомневаюсь, что подобная систематическая и полная информация доступна где-либо еще. Только в бывшем СССР и Скандинавии...»⁷ Мария также рекомендовала мне шведский вебсайт, где я бы мог найти нужную информацию.

Вебсайт [12] оказался очень дружелюбным (с английским интерфейсом) и удобным для сбора нужной информации. В нем представлена информация о первичной заболеваемости по всем нозологиям, включая патологию щитовидной железы, с 1998 по 2018 гг. с разбивкой по полу, возрастным группам и основным регионам страны. Это дало возможность сравнить заболеваемость диффузным нетоксическим зобом в Беларуси и Швеции, тем более что численность населения (около 10 млн) в обеих странах примерно одинакова и обе не имеют проблем с йодной обеспеченностью [10, 13].

То, что за последние 20 лет в Швеции не было зарегистрировано ни одного случая диффузного (эндемического) зоба (E01.0), связанного с йодной недостаточностью, большого удивления у меня не вызвало. Хотя территория Швеции (за исключением прибрежной полосы) исторически имела выраженный йодный дефицит, недостаточность этого микронутриента была устранена после введения добровольного йодирования соли в 1936 г. (содержание йода — 50 мг/кг соли). Также в Швеции йодными добавками обогащаются корм сельскохозяйственных животных, и, по мнению специалистов, основным источником йода в питании являются молоко и молочные продукты [13]. По данным Оценочной карты (Score Card), регулярно обновляемой Глобальной сетью по йоду, по данным на 2020 г. Швеция относится к странам с оптимальной йодной обеспеченностью населения, а медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) у школьников составляет 125 мкг/л [14].

⁶ Т.В. Мохорт — персональное сообщение.

⁷ Maria Andersson — личное сообщение.

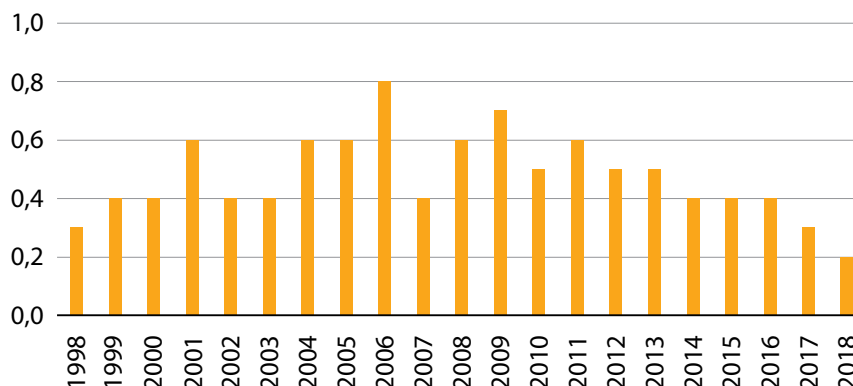


Рис. 6. Заболеваемость (случаи на 100 тыс. населения) другими формами нетоксического зоба (E04) у детей и подростков (0–19 лет) в Швеции с 1998 по 2018 гг. [13].

Однако в отношении заболеваемости «другими формами нетоксического зоба — E04» ситуация оказалась для меня совершенно неожиданной. Оказалось, что за период с 1998 по 2018 гг. случаи нетоксического зоба у детей 0–14 лет практически не регистрировались: в некоторые годы их не выявляли вовсе, а если и обнаруживали, то не более 3 случаев в год. Невелика была и заболеваемость нетоксическим зобом у подростков 15–19 лет: от 0,7 до 2,5 случаев на 100 тыс. населения. В абсолютных числах это составляло от 5 до 7 случаев в год за исключением 2006 г., когда было выявлено 16 случаев.

По всей возрастной группе (0–19 лет) за последние 20 лет заболеваемость зобом не превышала 0,8 случая на 100 тыс., но в основном находилась в пределах от 0,4 до 0,6 случаев (рис. 6). Это в сотни раз меньше, чем заболеваемость диффузным зобом у детей и подростков в Беларуси (рис. 4). По моим расчетам, в Беларуси у детей и подростков в возрасте 0–18 лет в 2016 г. было зарегистрировано около 2900 новых случаев диффузного зоба, а в Швеции таких случаев было всего 8.

В более старших возрастных группах заболеваемость нетоксическим зобом в Швеции предсказуемо возрастала. Например, по данным на 2016 г. заболеваемость увеличивалась с возрастом и достигала плато в 20–25 случаях на 100 тыс. населения у лиц старше 50 лет (рис. 7). Тут надо иметь в виду, что в шведском регистре в статистическую группу E04, помимо диффузного нетоксического зоба (E04.0), входит также нетоксический одноузловой зоб

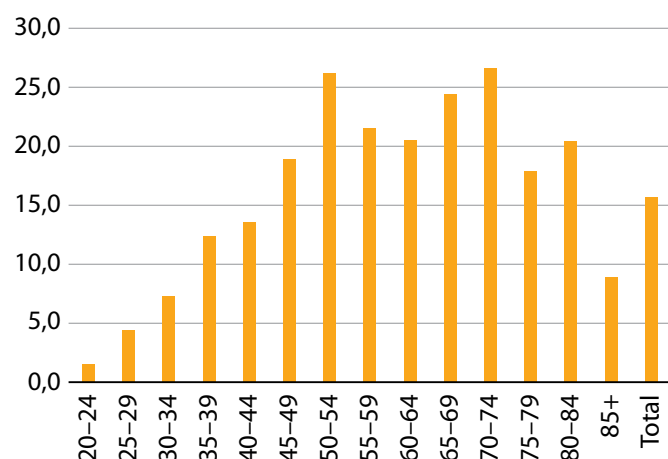


Рис. 7. Заболеваемость (случаи на 100 тыс. населения) другими формами нетоксического зоба (E04) у взрослых лиц (от 20 до 85 и более лет) в Швеции в 2016 гг.

(E04.1) и нетоксический многоузловой зоб (E04.2). Вероятно, что возрастной прирост заболеваемости связан именно с диагностикой узловых форм зоба. Вместе с тем заболеваемость зобом у взрослых лиц в Беларуси в 2016 г. (59,9 случаев) была почти в 4 раза выше, чем таковая в Швеции, — чуть больше 15 случаев на 100 тыс. населения (рис. 5 и 7).

Прокомментировать причины столь грандиозной разницы в заболеваемости диффузным зобом я попросил проф. Т.В. Мохорт, данные которой я использовал в этой статье. Вот что она мне ответила: «При диагностике любого заболевания принципиальное значение имеет методология. В Беларуси в статистическую отчетность включаются данные, полученные при пальпации щитовидной железы, далеко не всегда подтвержденные определением ее объема. Сам метод пальпации для диагностики зоба весьма субъективен, особенно если это касается невидимого при обычном положении шеи увеличения железы. В 2017 г. мы оценили объем щитовидной железы у 700 детей в возрасте 9–12 лет и, при сравнении с нормативами по полу и возрасту, не нашли увеличения объема щитовидной железы у детей, т.е. зоба. Ну а различия в заболеваемости зобом в Швеции связаны, на мой взгляд, с сохраняющейся после Чернобыльской катастрофы настороженностью по отношению к патологии щитовидной железы и канцерофобией, что приводит к гипердиагностике зоба. Отдельный вопрос — это верификация причины зоба. Как в условиях оптимальной йодной обеспеченности дифференцировать диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью (E01.0), и диффузный нетоксический (спорадический) зоб (E04.0)?»

Ответ на последний вопрос мне кажется очевидным: если в Беларуси уже почти 20 лет нет йодной недостаточности, то не должно быть и случаев эндемического зоба. Как в Швеции, где такой диагноз просто не выставляется. Все новые случаи диффузного зоба должны быть отнесены к категории E04.0.

В клинической практике, на мой вкус, «верификация» диффузного нетоксического зоба с расчетом объема щитовидной железы по данным УЗИ и сопоставлением его с известными пороговыми нормативами является нецелесообразной. Как мы уже отмечали, нормативы объема щитовидной железы (в первую очередь — у детей) созданы для эпидемиологических исследований, где превышение объема на десятую долю кубического сантиметра превращает железу из условно нормальной в условно увеличенную. Но имеет ли это условное «увеличение» клиническое значение? Сомневаюсь. А вот при

подозрении на наличие образования (узла) в железе по данным пальпации УЗИ имеет важное значение, определяющее не только диагноз, но и тактику дальнейших действий.

Согласно недавним рекомендациям ЮНИСЕФ и ГСЙ, следует прекратить исследование распространенности зоба для оценки статуса йодной обеспеченности населения [15]. Но речь в этих рекомендациях шла об эпидемиологических, часто разовых, полевых обследованиях. А как насчет использования для тех же целей данных о заболеваемости и распространенности зоба по данным официальной медицинской статистики? Скажу уклончиво: на безрыбье и рак рыба.

Основной проблемой мониторинга и оценки йодного статуса населения в большинстве стран мира является то, что рекомендуемые ВОЗ, ЮНИСЕФ и ГСЙ разовые полевые эпидемиологические обследования слишком сложны и дороги, в силу чего проводятся крайне нерегулярно (рекомендуемый интервал составляет 3–5 лет). Кроме того, за редкими исключениями, эти обследования не являются частью утвержденного и принятого органами здравоохранения алгоритма сбора, обработки и оценки данных о той или иной патологии и, в лучшем случае, расцениваются ими как очередной научный проект.

Другое дело — актуальные данные о заболеваемости той или иной патологией. В эпоху эпидемии COVID-19 данные о числе зараженных вирусом в СМИ подаются как фронтовые вести, на основании которых правительства принимают быстрые ответные действия. Я далек от мысли,

что данные о заболеваемости зобом будут восприниматься органами власти столь же серьезно, как и смертельно опасным вирусом. Тем не менее это именно те сведения, на основании которых должны приниматься, а не упорно саботироваться профилактические меры по обязательному использованию йодированной соли.

Из опыта России, Беларуси и Швеции мы видим, что главным при оценке данных о заболеваемости простым зобом и другими болезнями щитовидной железы, связанными с йодной недостаточностью, должны быть не абсолютные числа, а тенденция этих показателей за прошедшие годы. Мы видим, как за последние 20 лет резко снизилась заболеваемость зобом в Беларуси у детей и взрослых на фоне эффективной программы йодирования соли, и это подтверждается положительной динамикой других индикаторов: мКИМ и частоты случаев превышения уровня неонатального тиреотропного гормона свыше 5 мИЕ/л [10, 11]. В России такого положительного тренда за последние 10 лет не наблюдалось. И понятно, почему.

Подводя итог, хочу сказать, что данные о заболеваемости и распространенности зоба, а точнее — об их динамике за обозримое время, должны более активно использоваться эндокринологами для оценки эффективности профилактических мероприятий как на региональном (области, федеральные округа), так и федеральном уровне. Полезно было бы подготовить и опубликовать рекомендации по упорядочиванию диагностики зоба: если в регионе существует йодный дефицит, то там не может быть случаев «спорадического» зоба. И наоборот.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Carpenter KJ. David Marine and the Problem of Goiter. *J Nutr*. 2005;135(4):675–680. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/135.4.675>
2. Marine D, Kimball O. The prevention of simple goiter in man: Fourth paper. *Arch. Intern. Med.* 1920;25:661–672.
3. Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) в Российской Федерации: политика в области профилактики и тенденции в эпидемиологической ситуации (1950–2002 гг.). М.; 2003. 52 с. [Gerasimov GA. Iododefitsitnye zabolevaniya (IDZ) v Rossijskoj Federatsii: politika v oblasti profilaktiki i tendentsii v epidemiologicheskoi situatsii (1950–2002 gg.). M.; 2003. 52 s. (In Russ.)]
4. Delange F, et al. Definition of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemias, and survey techniques. In: Towards the eradication of endemic goiter, cretinism and iodine deficiency. Washington, DC: Pan American Health Organization, Scientific publication no. 502; 1986. P. 373–382.
5. Knipe H, et al. Goiter. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/goitre-2?lang=us>
6. Gutekunst R, Becker W, Hehrmann R, et al. Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse [Ultrasonic diagnosis of the thyroid gland]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1988;113(27):1109–12.
7. МКБ-10. Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния. Доступно по ссылке: <https://mkb-10.com/index.php?pid=3008>
8. Герасимов Г.А. Печальная статистика. *Клиническая и экспериментальная тиреология.* 2015;11(4):6–12. [Gerasimov GA. Sad statistics. *Clinical and experimental thyroidology.* 2015;11(4):6–12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket201546-12>
9. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор по результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. // *Проблемы эндокринологии.* — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 21–37. [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA, Panfilov KO. 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;64(1):21–37. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9308>
10. Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., Петренко С.В., и др. Динамический мониторинг йодной обеспеченности в Беларуси: результаты и проблемы // *Проблемы эндокринологии.* — 2018. — Т. 64. — №3. — С. 170–179. [Mokhort TV, Kolomiets ND, Petrenko SV, Fedorenko EV, Mokhort AG. Dynamic monitoring of iodine sufficiency in Belarus: results and problems. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(3):170–179. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8686>
11. Мохорт Т.В., Петренко С.В., Леушев Б.Ю., и др. Оценка йодного обеспечения детей школьного возраста и беременных женщин в Республике Беларусь в 2017–2018 годах // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* — 2018. — Т. 14. — №3. — С. 149–155. [Mokhort TV, Petrenko SV, Leushev BY, et al. Assessment of iodine status among school age children and pregnant women of Belarus in 2017–2018. *Clinical and experimental thyroidology.* 2018;14(3):149–155. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9732>
12. Socialstyrelsen. Social database. In-patient care diagnosis. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_par/val_eng.aspx
13. Nyström HF, Brantsæter AL, Erlund I, et al. Iodine status in the Nordic countries – past and present. *Food Nutr Res.* 2016;60(1):31969. doi: <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.31969>
14. Global Scorecard of iodine nutrition in 2020: optimal iodine intake in 131 countries. *IDD Newsletter.* 2020;48(2):11–12.
15. ЮНИСЕФ; Глобальная сеть по йоду. Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения (русскоязычная версия) // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* — 2018. — Т. 14. — №2. — С. 100–112. [Guidance on the monitoring of salt iodization programmes and determination of population iodine status: Russian language version. *Clinical and experimental thyroidology.* 2018;14(2):100–112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9734>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Герасимов Григорий Анатольевич, д.м.н., профессор, региональный координатор Глобальной сети по йоду по странам Восточной Европы и Центральной Азии [**Gregory A. Gerasimov**, MD, PhD, Professor]; eLibrary Author ID: 296623; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-7219>; e-mail: gerasimovg@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Герасимов Г.А. Не самый простой зоб // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2020. — Т. 16. — №3. — С. 4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12696>

Получена: 11.12.2020. Одобрена: 18.01.2021.

TO CITE THIS ARTICLE

Gerasimov GA. Not that simple goiter. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16 (3):4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12696>

Received: 11.12.2020. Accepted: 18.01.2021.

СРАВНЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ АМЕРИКАНСКОЙ ТИРЕОИДНОЙ АССОЦИАЦИИ (АТА) И АМЕРИКАНСКОГО КОЛЛЕДЖА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ (АКАГ) ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ. РУССКИЙ ПЕРЕВОД



© Э. Пирс

Медицинский факультет Бостонского университета, Бостон, США

Дисфункция щитовидной железы довольно часто встречается при беременности. Американская тиреоидная ассоциация (АТА) опубликовала последнюю редакцию рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы в период беременности в 2017 г. Американский колледж акушеров-гинекологов (АКАГ) также недавно опубликовал обновленные рекомендации по заболеваниям щитовидной железы во время беременности, которые заменяют предыдущие рекомендации, опубликованные в 2015 г. Сравнение клинических рекомендаций АТА и АКАГ способно выявить недостаточно изученные проблемы, требующие дополнительных исследований, а также продемонстрировать ситуации, в которых эндокринологи и акушеры могут выбирать разные подходы к диагностике и лечению. Рекомендации АКАГ и АТА имеют сходные подходы к интерпретации результатов тестирования функции щитовидной железы в период беременности, к лечению рака и узловых образований щитовидной железы, гестационного тиреотоксикоза и послеродового тиреоидита. Оба документа настоятельно рекомендуют лечение левотироксином ($L-T_4$) беременных с явным гипотиреозом и не рекомендуют использовать препараты гормонов щитовидной железы, содержащие трийодтиронин (T_3), для лечения гипотиреоза во время беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность; щитовидная железа; диагностика и лечение; тироксин; йод; пропилтиоурацил; метимазол.

A COMPARISON OF ATA AND UPDATED ACOG GUIDELINES FOR THYROID DISEASE IN PREGNANCY. RUSSIAN TRANSLATION

© Elizabeth N. Pearce

Boston University School of Medicine, Boston, USA

Thyroid dysfunction is relatively common in pregnancy. The American Thyroid Association (ATA) published its most recent guidelines regarding the management of thyroid disorders in pregnancy in 2017. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) has recently published an updated practice bulletin for thyroid disease in pregnancy that supersedes its previous guidance published in 2015. A comparison of the similarities and differences between the clinical guidelines from the ATA and ACOG can serve to highlight areas of uncertainty where additional studies are needed and may also demonstrate areas where endocrinologists and obstetricians may elect differing approaches to clinical care. The ACOG and ATA guidelines recommend similar approaches to the interpretation of thyroid function testing during gestation and to the management of thyroid cancer, thyroid nodules, gestational thyrotoxicosis, and postpartum thyroiditis. Both strongly recommend levothyroxine ($L-T_4$) treatment for overtly hypothyroid pregnant women, and both recommend against the use of T_3 -containing thyroid hormone preparations when treating hypothyroidism in pregnancy.

KEYWORDS: pregnancy; thyroid gland; diagnosis and treatment; thyroxine; iodine; propylthiouracil; methimazole.

ГИПЕРТИРЕОЗ

В рекомендациях АТА уделяется большое внимание обсуждению вопросов консультирования до зачатия женщин с болезнью Грейвса (диффузным токсическим зобом) [1]. Эта проблема не рассматривается в рекомендациях АКАГ [2], возможно, потому, что акушеры с меньшей вероятностью, чем эндокринологи, вовлечены в лечение таких пациенток до беременности. Одна из стратегий, предложенная в рекомендациях АТА, заключается в прекращении приема антигипертиреотических препаратов после подтверждения беременности у тщательно отобранных

пациентов¹ [1]. Этот подход (на сегодняшний день не подтвержденный проспективными исследованиями) не упоминается в рекомендациях АКАГ [2], которые включают раздел, посвященный лечению тиреотоксического криза, который, в свою очередь, не рассматривается

¹ Это пациентки, получающие тиреостатики, которые, основываясь на клинических и лабораторных данных, могут находиться в стадии ремиссии. У этих женщин, получавших лечение тиреостатиками в течение не менее 6 мес, имеется нормальный уровень ТТГ в крови на поддерживающей дозе $MTM \leq 10$ мг в день, нет активной орбитопатии или большого зоба и определяется низкий уровень атТР в крови (Примечание автора).



Таблица. Подходы АТА и АКАГ к лечению гипотиреоза у беременных

Лабораторные данные	АКАГ	АТА
Явный гипотиреоз	Лечение L-T ₄	Лечение L-T ₄
Отсутствуют атТПО*, ТТГ выше 10 мМЕ/л	Лечение L-T ₄ только при снижении сT ₄ в крови	Лечение L-T ₄
Присутствуют атТПО, ТТГ выше границы нормы	Лечение L-T ₄ только при снижении сT ₄ в крови	Лечение L-T ₄
Присутствуют атТПО, ТТГ выше 2,5 мМЕ/л, но ниже высшей границы нормы	Лечение не рекомендовано	Рассмотреть необходимость лечения L-T ₄
Отсутствуют атТПО, ТТГ выше верхней границы нормы и ниже 10 мМЕ/л	Лечение L-T ₄ только при снижении сT ₄ в крови	Рассмотреть необходимость лечения L-T ₄
Изолированная гипотироксинемия у матери	Не рассматривается	Лечение L-T ₄

* — антитела к тиреопероксидазе щитовидной железы

в рекомендациях АТА. Одна из важных рекомендаций АКАГ — избегать родоразрешения во время тиреотоксического криза, даже если состояние плода не является обнадеживающим, так как оно может стабилизироваться при лечении криза у матери [2].

При лечении явного гипертиреоза во время беременности АКАГ, как и АТА, рекомендует корректировать дозу тиреостатиков для достижения высоконормальной или умеренно повышенной концентрации свободного тироксина (сT₄) в крови [1, 2]. Обе организации рекомендуют использовать пропилтиоурацил (ПТУ), а не метимазол (МТМ) на ранних сроках беременности, и ни одна из них не дает рекомендаций, следует ли переходить с ПТУ на МТМ после I триместра². АКАГ рекомендует поддерживать уровень трийодтиронина (Т₃) в крови на верхнем уровне (специфического для беременности) референсного диапазона у женщин с преимущественно Т₃-токсикозом. Это контрастирует с рекомендациями АТА о том, что у женщин, у которых общий Т₃ в сыворотке остается повышенным, в то время как сT₄ становится нормальным или сниженным, «увеличение дозы тиреостатиков для нормализации общего Т₃ в крови у матери может вызывать повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови у младенцев при рождении, в связи с чем необходимо подбирать дозу [тиреостатика] на основании тщательной клинической оценки состояния плода и матери».

Кроме того, АКАГ рекомендует использовать ПТУ, а не МТМ при преимущественно Т₃-токсикозе благодаря его способности уменьшать конверсию Т₄ в Т₃ [3]. Однако пока неясно, подтверждают ли имеющиеся данные эту рекомендацию у пациенток без тиреотоксического криза. У небеременных женщин ПТУ не рекомендуется при преимущественно Т₃-токсикозе, так как материнский Т₃ не коррелирует с уровнем Т₄ или Т₃ у плода [4]. Хотя ПТУ может вызывать более быстрое снижение Т₃ у матери в течение первых нескольких дней от начала лечения [5], в целом, как было показано, ПТУ и МТМ в равной мере эффективны для контроля уровня Т₃ в крови [4].

² МТМ следует избегать в I триместре из-за тератогенности. Однако лечение ПТУ может осложниться редкими случаями молниеносной печеночной недостаточности. Переход с ПТУ на МТМ [во II триместре] может привести к возвращению гипертиреоза, в то время как лечение ПТУ увеличивает риск печеночных осложнений (Примечание автора).

И, наконец, АТА настоятельно рекомендует проводить определение стимулирующих антител к рецепторам ТТГ (атТР) в щитовидной железе у беременных женщин в периоды, когда плод потенциально подвержен риску гипертиреоза, и в ее рекомендациях указаны оптимальные сроки проведения такого тестирования [1]. В рекомендациях АКАГ отмечается, что наряду с оценкой уровня атТР некоторые клиницисты предпочитают более интенсивное наблюдение за плодом с помощью ультразвукового исследования [2].

ГИПОТИРЕОЗ

Рекомендации АКАГ, аналогично рекомендациям АТА, советуют при лечении беременных женщин с гипотиреозом поддерживать уровень ТТГ в крови ниже 2,5 мМЕ/л. Это представляет собой существенное дополнение к прежним рекомендациям АКАГ 2015 г. [3], в которых не был указан целевой показатель уровня ТТГ. Для женщин с явным гипотиреозом до беременности в рекомендациях АКАГ указано, что «может быть рассмотрено увеличение на 25% дозы L-T₄ при подтверждении беременности», исходя из того факта, что потребности в L-T₄ могут быть повышены «примерно у одной трети женщин» [2]. АТА настоятельно рекомендует немедленно увеличивать дозу L-T₄ на 25–30% после подтверждения беременности [1] на основании исследований, показывающих, что от 50 до 85% женщин потребуются увеличение дозы препарата. Хотя это в значительной степени сходные рекомендации, но у АТА они сформулированы более определенно.

Важно отметить, что две рекомендации имеют разные подходы к лечению субклинического гипотиреоза у беременных (таблица). АКАГ не рекомендует лечение субклинического гипотиреоза во время беременности [2], основываясь на двух исследованиях, которые показали, что терапия L-T₄ у женщин с субклиническим гипотиреозом или гипотироксинемией не улучшает показателей IQ у потомства [6, 7]. Учитывая эти данные, АТА дополнительно приняла во внимание некоторые менее крупные исследования, которые «в совокупности, по-видимому, свидетельствуют о пользе лечения, особенно касательно снижения частоты выкидышей у женщин, имеющих антитела к пероксидазе щитовидной железы (атТПО)» [1].

В рекомендациях АТА записано, что женщинам «с явным и субклиническим гипотиреозом (леченым или нелеченым), или подверженным риску развития гипотиреоза (например, пациенткам с эутиреозом, но с наличием атТПО и антител к тиреоглобулину (атТГ), после операции гемитиреоидэктомии или лечения радиоактивным йодом) следует проводить мониторинг уровня ТТГ в крови примерно каждые 4 нед вплоть до середины беременности» [1]. В отличие от этого, АКАГ не рекомендует проводить постоянный контроль ТТГ у женщин с субклиническим гипотиреозом, поскольку «субклинический гипотиреоз вряд ли будет прогрессировать в явный гипотиреоз во время беременности у в целом здоровых женщин» [2].

АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В рекомендации АТА признано целесообразным назначение левотироксина женщинам с атТПО в состоянии эутиреоза, у которых в анамнезе был выкидыш (слабая рекомендация, основанная на данных низкого качества) [1]. В отличие от АТА, на основании предварительной публикации данных рандомизированного клинического исследования TABLET³ [8], в котором не было обнаружено доказательств пользы от назначения левотироксина, АКАГ не рекомендует проводить рутинное обследование на наличие атТПО в крови или лечение левотироксином женщин с нормальной функцией щитовидной железы и наличием атТПО [2].

ЙОДНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ

В рекомендациях АКАГ отмечается важность адекватной обеспеченности питания населения йодом для синтеза гормонов щитовидной железы и описывается суточная потребность в йоде у беременных женщин [2]. В них говорится, что не вся соль в США йодирована и что не все пренатальные поливитамины содержат йод. Тем не менее отмечается, что не установлено преимуществ назначения йодных добавок в регионах с неадекватной йодной обеспеченностью и не даются рекомендации о том, как достичь оптимального потребления йода.

³ TABLET — это рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности L-T4 (в дозе 50 мкг в день), назначаемого до зачатия эутиреоидным женщинам, у которых в анамнезе были атТПО, бесплодие или выкидыши. Не было выявлено различий в числе живорождений на ≥34-й неделе беременности между женщинами, получавшими L-T4 или плацебо (Примечание автора).

Это противоречит строгой рекомендации АТА о том, что женщинам, которые планируют беременность, в период беременности и кормления грудью следует ежедневно принимать добавки, содержащие 150 мкг йода⁴ [1].

СКРИНИНГ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

АКАГ не рекомендует проведение всеобщего скрининга беременных на наличие дисфункции щитовидной железы [2]. АТА не смогла высказаться ни за, ни против всеобщего скрининга [1]. Обе организации одобряют раннее выявление случаев заболевания, но, хотя в рекомендациях АТА перечислены 11 показаний для определения уровня ТТГ в крови во время беременности [1], в рекомендациях АКАГ приводится более узкий набор клинических критериев диагностики (личная или семейная история заболеваний щитовидной железы, наличие диабета типа 1, клинические признаки заболеваний щитовидной железы или наличие значительного зоба или узлов щитовидной железы) [2].

ВЫВОДЫ

В обновленных рекомендациях АКАГ по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности [2] в целом представлены менее жесткие подходы к ведению пациенток, чем в рекомендациях АТА [1]. В них содержатся только шесть сильных рекомендаций и три более слабых в отличие от 97 отдельных рекомендаций, включенных в рекомендации АТА. Неудивительно, что в большинстве случаев разногласия между рекомендациями АКАГ и АТА связаны с отсутствием сведений из рандомизированных клинических исследований или их недостатками. Примерами могут служить различные подходы к назначению йодных добавок и лечению субклинического гипотиреоза левотироксином. Однако, несмотря на определенные разногласия, обе рекомендации подчеркивают исключительную важность совместного наблюдения эндокринологами и акушерами беременных женщин с заболеваниями щитовидной железы.

⁴ США в целом считается страной без йодного дефицита. Однако за последнее десятилетие у беременных женщин вновь возник умеренный дефицит йода. Женщины, которые не употребляют молочные продукты или йодированную соль, имеют повышенный риск недостаточности йода. АТА рекомендует ежедневную добавку йода в дозе 150 мкг всем женщинам в США, которые беременны, кормят грудью или планируют беременность (Примечание автора).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2020;27(3):315-389. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thyroid disease in pregnancy: ACOG practice bulletin, number 223. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e261-e274. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003893>.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 148: thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020;125(4):996-1005. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000462945.27539.93>.
4. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy: Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med*. 1986;315(1):24-28. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198607033150104>.
5. Abuid J, Larsen P. Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism: comparison of the acute changes during therapy with antithyroid agents. *J Clin Invest*. 1974;54(1):201-208. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI107744>.
6. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2020;366(6):493-501. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106104>.
7. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med*. 2017;376(9):815-825. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606205>.
8. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1316-1325. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812537>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Репринт/Reprint. Оригинальная статья на английском языке: Pearce EN. Comparison of ATA and Updated ACOG Guidelines for Thyroid Disease in Pregnancy. *Clin Thyroidol.* 2020;32(7):317-320. doi: 10.1089/ct.2020;32.317-320.

Благодарности/Acknowledgment: Karen Ballen, издательство Mary Ann Liebert, Inc., за любезное разрешение перевода и публикации статьи на русском языке и Г.А. Герасимову за ее перевод на русский язык.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Elizabeth N. Pearce [MD, MSc, Professor of Medicine], Boston University School of Medicine;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3799-0354>; e-mail: Elizabeth.pearce@bmc.org

ЦИТИРОВАТЬ

Пирс Э. Сравнение рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации (ATA) и Американского колледжа акушеров-гинекологов (АКАГ) по заболеваниям щитовидной железы при беременности. Русский перевод // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т. 16. — №3. — С. 12-15. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12556>
Рукопись получена: 01.08.2020. Одобрена к публикации: 27.08.2020. Опубликовано online: 27.09.2020

TO CITE THIS ARTICLE

Pearce E. A Comparison of ATA and Updated ACOG Guidelines for Thyroid Disease in Pregnancy. Russian translation. *Clinical and experimental thyroidology.* 2020;16(3):12-15. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12556>
Received: 01.08.2020. Accepted: 27.08.2020. Published online: 27.09.2020

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Е.И. Ким*, Д.А. Димитрова, Н.Н. Катамадзе, Т.С. Дзантиева, Е.А. Пигарова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Лабораторная диагностика эндокринных заболеваний за последние десятилетия претерпела множество важных изменений, но, несмотря на прогресс технологий иммуноаналитических тестов, используемых для оценки функции щитовидной железы, нельзя полностью исключить факторы, способные изменять концентрацию исследуемого вещества, что может, в свою очередь, приводить к неправильной интерпретации и последующим ошибочным клиническим решениям. Вероятность таких ошибочных результатов составляет около 1%. Однако масштаб проблемы может быть больше вследствие неосведомленности врачей о данной проблеме и отсутствия лабораторного скрининга на наличие вмешивающихся факторов. Данные факторы могут быть как эндогенными, так и экзогенными, связываться как с антителами к исследуемому веществу, так и реагентом в тест-системе. Специфичность иммуноанализа зависит не только от связывающих свойств антитела, активности реагента, но также от состава тест-панели и формата методики (неконкурентный двухсайтовый или «сэндвич-формат» и конкурентный иммуноанализ).

В этом обзоре представлено описание основных аналитических ошибок, которые влияют на измерение гормонов щитовидной железы, в частности тиреотропного гормона, свободных тироксина и трийодтиронина, кальцитонина, приводятся клинические примеры, описанные в литературе за последние несколько лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммуноанализ; лабораторная ошибка; макро-ТТГ; биотин; антистрептавидиновые антитела; антитела против рутения; гетерофильные антитела.

ENDOGENOUS AND EXOGENOUS INTERFERENCES IN THYROID FUNCTION IMMUNOASSAYS

© Ekaterina I. Kim*, Diana A. Dimitrova, Nino N. Katamadze, Tamara S. Dzantieva, Ekaterina A. Pigarova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Laboratory diagnosis of endocrine diseases has undergone many important changes over the past decades, despite the progress of thyroid function immunoassays technologies interferences cannot be completely excluded. These interferences can affect measurement of analyte which leads to misinterpretation and subsequent wrong clinical decisions, the probability of which is about 1%. However, the scale of the problem may be greater due to the lack of awareness to the problem among doctors and the lack of laboratory screening for interfering factors. These factors can be both endogenous and exogenous, bind both to antibodies to the analyte and to the reagent in the test system. The specificity of the immunoassay depends not only on the binding properties of antibodies, the activity of reagent, but also on the composition of the test system and the format of the methodology (non-competitive two-site or "sandwich" and competitive assays).

This review provides a description of the main interferences that can affect the measurement of thyroid hormones, in particular thyroid stimulating hormone, free thyroxine and triiodothyronine, calcitonin, and demonstrates clinical cases reported in the literature over the past few years.

KEYWORDS: immunoassay; laboratory error; macro-TSH; biotin; antistreptavidin antibodies; anti-ruthenium antibodies; heterophilic antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Патология щитовидной железы (ЩЖ) занимает второе место по распространенности среди эндокринных заболеваний. Клиническая симптоматика заболеваний ЩЖ зачастую неспецифична, поэтому диагностика основывается на данных лабораторных исследований. Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) является тестом первого уровня для оценки функционального состояния ЩЖ, второй этап — определение уровня свободного тироксина (св. T_4), свободного трийодтиронина (св. T_3). В список маркеров заболеваний ЩЖ также вхо-

дят: тиреоглобулин (ТГ) и антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) для скрининга рецидива рака ЩЖ после тиреоидэктомии, антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), АТ-ТГ и к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) для диагностики аутоиммунных заболеваний ЩЖ, кальцитонин как маркер медулярного рака ЩЖ.

В настоящее время исследование уровня гормонов ЩЖ с помощью иммуноанализа является наиболее распространенным методом лабораторной диагностики в связи с полной автоматизацией, коротким сроком готовности результата, высокой специфичностью и чувствительностью, однако, как и все аналитические

методы, имеет некий процент погрешности. Эта методика основана на способности антител распознавать и связываться с определенной молекулой в смеси других.

В данном обзоре представлены основные факторы, связанные с недостатком тест-систем, влияющие на измерение уровней гормонов ЩЖ: (1) макро-ТТГ, (2) биотин, (3) антистрептавидиновые антитела, (4) антитела против рутения (-Ru), (5) аутоантитела к гормонам ЩЖ и (6) гетерофильные антитела, а также методы устранения этих лабораторных ошибок: (а) повторное исследование с помощью другого анализатора, (б) нелинейное разведение образца, (в) осаждение с помощью электрофореза или преципитации с анти-IgG или полиэтиленгликолем (ПЭГ), (г) блокировка гетерофильных антител с помощью неиммунной сыворотки или антител.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА

ТТГ является димерным гликопротеином, состоящим из альфа- и бета-субъединиц, причем альфа-субъединица — общая (идентичная) с человеческим хорионическим гонадотропином (ХГЧ), фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим гормонами (ЛГ). Усовершенствование технологии определения ТТГ в значительной степени позволило устранить перекрестную реакцию альфа-субъединиц, а также стандартизировать уровень референсного интервала. Высокочувствительные иммунометрические анализы третьего поколения («сэндвич-тесты» или неконкурентные анализы) (рис. 1) способны определять ТТГ с чувствительностью <0,01 мМЕ/л [1].

Большинство применяемых тест-систем для определения уровня ТТГ основано на иммунометрическом двухсайтовом «сэндвич»-формате с захватом меченых антител (рис. 1), которые связываются с различными эпитопами ТТГ. Фиксация меченых антител в твердой фазе на панели обеспечивает хорошее разделение между связанными и свободными антителами, что повышает чувствительность теста. Вещества, представленные в данном обзоре, способны перекрестно реагировать с данными антителами, что приводит к завышению или занижению истинного уровня ТТГ сыворотки крови. Преодолеть эту проблему можно, используя метод преципитации с ПЭГ или G-белком, а также измерив ТТГ после нелинейного разведения образца [2].

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ТИРОКСИНА И ТРИЙОДИРОНИНА

T_4 и T_3 — основные гормоны ЩЖ, причем T_3 является биоактивным и в значительной степени образуется в результате периферического преобразования из T_4 под действием дейодиназ. Более 90% T_4 и T_3 прочно связаны с белками-носителями (тироксинсвязывающим глобулином, транстиретином и альбумином), и лишь очень небольшой процент циркулирует в виде свободных молекул, которые воздействуют на ткани-мишени. Раньше лаборатории оценивали уровни общего T_4 и T_3 , в дальнейшем стало применяться тестирование на свободные (биологически активные) фракции T_4 и T_3 , так как общие фракции связаны с белками-носителями. Различные физиологические и патологические состояния,

прием лекарственных препаратов могут изменять их уровень в крови при нормальном функционировании ЩЖ [3], к примеру, содержание общего T_4 увеличивается при семейной дисальбуминемической гипертироксинемии (доминантно наследуемая мутация гена альбумина *ALB*, которая приводит к повышению его аффинности к тиреоидным гормонам и концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови) [4]. Определение св. T_4 и св. T_3 — сложная задача, так как необходимо определение очень низких концентраций свободных молекул среди связанных с белком. Для исследования уровня св. T_3 и св. T_4 применяется конкурентный иммуноанализ (рис. 1): исследуемое вещество конкурирует с мечеными антигенами за связывание антител, которые находятся в ограниченной концентрации. Основное преимущество конкурентного иммуноанализа заключается в том, что он подходит для измерения любых молекул независимо от их размеров [5].

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ КАЛЬЦИТОНИНА

Кальцитонин является маркером медуллярного рака ЩЖ (МРЩЖ) и используется для первичной диагностики и последующего наблюдения после проведенного радикального лечения. Представляет собой полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, секретирующийся парафолликулярными (С-клетками) ЩЖ, образуется в результате расщепления предшественника — прокальцитонина [6]. В ходе совершенствования иммуноаналитических методик удалось в значительной степени устранить перекрестную реакцию с прокальцитонином (наблюдалась в конкурентных иммуноанализах), однако бывают случаи, когда уровень кальцитонина ложно завышен.

Существует несколько причин, влияющих на результат анализа сыворотки на кальцитонин [7–8]:

1. физиологические причины:
 - мужской пол;
 - беременность;
 - лактация;
2. прием лекарственных препаратов:
 - глюкокортикоиды;
 - ингибиторы протонной помпы;
 - β -адреноблокаторы;
 - глюкагон;
 - аГПП-1;
3. некоторые заболевания/состояния:
 - гипергастринемия;
 - гиперкальциемия;
 - нейроэндокринные опухоли;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - злокачественные новообразования;
 - инфекционные заболевания;
 - С-клеточная гиперплазия;
 - курение;
 - тиреоидиты;
4. помехи при иммуноанализе:
 - перекрестная реакция с предшественниками кальцитонина;
 - гетерофильные антитела;
 - «hook»-эффект;
 - макрокальцитонин.

Макрокальцитонин представляет собой комплекс кальцитонина и IgG, однако данное соединение не обладает биологической активностью, что касается гетерофильных антител, то они вмешиваются в иммуноанализ по неконкурентному механизму, приводя к ложнозавышенному результату. «Hook-эффект» — ложно низкий уровень кальцитонина в иммуноанализе в результате преобладания содержания кальцитонина в сыворотке над связывающей способностью антитела. В настоящее время для определения уровня кальцитонина применяются неконкурентные методики (двухсайтовые, «сэндвич») (рис. 1), так как являются более специфичными и точными [9].

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА

АТ-рТТГ играют важную роль в развитии болезни Грейвса и ее осложнений — эндокринной орбитопатии, измерение их уровня применяется для контроля лечения, а также диагностики и прогнозирования рецидива аутоиммунного тиреотоксикоза. Существует три типа АТ-рТТГ: стимулирующие, блокирующие или нейтральные, из которых наиболее распространены антитела, стимулирующие ЩЖ [10]. Для определения уровня АТ-рТТГ также применяются иммунологические методики. Первое поколение конкурентного иммуноанализа основано на применении меченого ТТГ, полученного от быков, для него характерна низкая чувствительность. Анализы второго поколения, измеряющие АТ против рекомбинантных рецепторов ТТГ человека, имели большую чувствительность и специфичность. Анализы третьего поколения, использующие человеческие моноклональные тиреотропные антитела М22 в качестве конкурента, были первыми внедрены в автоматические иммунохимические анализаторы, на сегодняшний день они широко применяются в клинической практике; недостатком является неспособность различать функциональные типы АТ-рТТГ [11]. Недавно стал доступен новый полностью автоматизированный иммуноанализ для измерения АТ-рТТГ — Immulite 2000 Thyroid-Stimulating Immunoglobulins (Siemens Healthcare Diagnostics), в нем используется пара рекомбинантных человеческих р-ТТГ в мостиковом формате, а также химерные рецепторы захвата и передачи сигналов [12].

Макро-ТТГ

Макро-ТТГ — это одна из циркулирующих форм ТТГ, состоящая из комплекса мономерного ТТГ и IgG к ТТГ, как и макропролактин, данное соединение обладает низкой биологической активностью. По данным гель-фильтрационной хроматографии молекулярная масса макро-ТТГ более 150 кДа, в то время как мономерного — 28 кДа, вследствие чего клиренс данной молекулы почками затруднен, это приводит к накоплению в системе кровообращения и ложнозавышенному уровню ТТГ [13]. В настоящее время ни один из доступных иммунометрических анализов, используемых для тестирования ТТГ в рутинной практике, не может полностью идентифицировать макро-ТТГ от биоактивного. В литературе описано несколько случаев повышенного уровня ТТГ из-за наличия макро-ТТГ, вследствие чего назначалась неадекватная терапия левотироксином.

Hattori N. совместно с коллегами в своем исследовании провели скрининг на наличие макро-ТТГ у 1901 пациента с субклиническим гипотиреозом с помощью метода преципитации ПЭГ, для повышения специфичности анализа использовалась гель-фильтрационная хроматография. Данное исследование показало, что макро-ТТГ присутствовал у 0,79% пациентов, всего представлено восемь типов IgG к ТТГ [14].

Биктагирова Э.М. и соавт. в своем исследовании выявили, что феномен макротиротропинемии встречается в 53,33% случаев (22 из 40) среди пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом, 25% случаев (4 случая из 10) в группе контроля. Наибольшая распространенность макро-ТТГ наблюдалась у пациентов с ТТГ более 10,0 мЕд/л. Для определения макро-ТТГ применялся метод осаждения иммунных комплексов ПЭГ с последующим анализом гель-фильтрационной хроматографией. Было показано, что ПЭГ осаждает от 50 до 100% сывороточного ТТГ, из которого от 56 до 98% — истинный макро-ТТГ [15].

Метод преципитации с ПЭГ удобен и может быть использован для скрининга на наличие макро-ТТГ, однако имеет свои недостатки — при повышении уровня глобулина сыворотки крови большее количество ТТГ подвергается преципитации [13]. Более информативным является гель-фильтрационная хроматография, однако данный метод дорогостоящий, доступен не в каждой лаборатории. Также макро-ТТГ может связываться с высокоаффинными человеческими антителами против эпителиальных животных (в большинстве случаев антимышинных антител), имеющими такую же молекулярную массу, что и γ -глобулин (>150 кДа), поэтому всегда следует проводить гель-фильтрационную хроматографию в комплексе с проверкой на наличие антимышинных антител (табл. 1) [14].

Биотин и антистрептавидиновые антитела

Биотин (витамин Н, В₇ или В₈) — кофактор для ряда реакций декарбоксилирования, вовлеченных в клеточный метаболизм жирных кислот, аминокислот и глюконеогенез [16]. Биотин может присутствовать как в свободной, так и в связанной с белком форме [17]. Рекомендуемое суточное потребление биотина составляет 30–35 мкг в сутки у взрослых, оно легко восполняется с пищей (орехи, бобовые, цельнозерновые, нешлифованный рис, яичный желток, печень, шпинат, грибы, молочные продукты, в младенчестве поступает с грудным молоком) [18–19], поэтому дефицит биотина встречается крайне редко: у детей с тяжелым дефицитом питательных веществ или у лиц с нарушенным обменом веществ (при дефиците биотинидазы и пропионовой ацидемии) [20].

Комплекс биотин-стрептавидин применяется в большинстве конкурентных тестов («сэндвич») в качестве иммобилизирующей системы (рис. 1). Преимуществами данного соединения являются: небольшой размер молекул, высокая аффинность, нековалентное взаимодействие между белком и лигандом, устойчивое к экстремальным температурам, pH и денатурирующим агентам [21].

Первоначально считалось, что влияние биотина на результаты иммунологических анализов — явление

Таблица 1. Основные факторы, влияющие на результаты иммунологических анализов оценки функции щитовидной железы

Факторы	Влияние на результат гормонального исследования	Анализаторы, которые могут давать ложные результаты	Предпочтительные анализаторы	Методы преодоления погрешности
Макро-ТТГ	↑ТТГ	Architect analyzer, Abbott	Roche Cobas Rotkreuz, Швейцария	Преципитация с этиленгликолем, гель-фильтрационная хроматография, добавление химерных антител
Биотин	Сэндвич-тест: ↓ТТГ. Конкурентные тест-системы: ↑св. T_3 , св. T_4	Roche Cobas	Abbott и DiaSorin, cTnT-hs от Roche	Повторный анализ после устранения избыточного поступления биотина, метод серийных разведений, удаление биотина
Антистрепта-видиновые антитела	↓ТТГ, ↑св. T_3 , ↑св. T_4 , ↑АТ-рТТГ	Roche Cobas	Abbott и DiaSorin	Метод серийных разведений, осаждение ПЭГ, использование стрептавидинсвязывающей агарозы (нейтрализация)
Антитела против рутения	↓ТТГ, ↑св. T_3 , ↑св. T_4	Roche Cobas	Ortho Vitros 5600	Отправка аликвоты в лабораторию Roche, преципитация с ПЭГ, серийные разведения, нейтрализация (использование микрочастиц, покрытых стрептавидином)
Аутоантитела	↑св. T_3 , ↑св. T_4	Immulite 2000 (Siemens), Delfia (Wallace)	Двухэтапные иммуноанализы (Abbott или Architect, Beckman DXI 800 или Access, Immunotech, RIA-gnost, Cobas Roche)	Преципитация с ПЭГ, нейтрализация (аналоги T_3 и T_4)
Гетерофильные антитела	Зависит от тест-системы	Roche Cobas e611	Siemens Centaur, Abbott Architect и Beckman Dxl	Химерные АТ для связывания, масс-спектрометрия

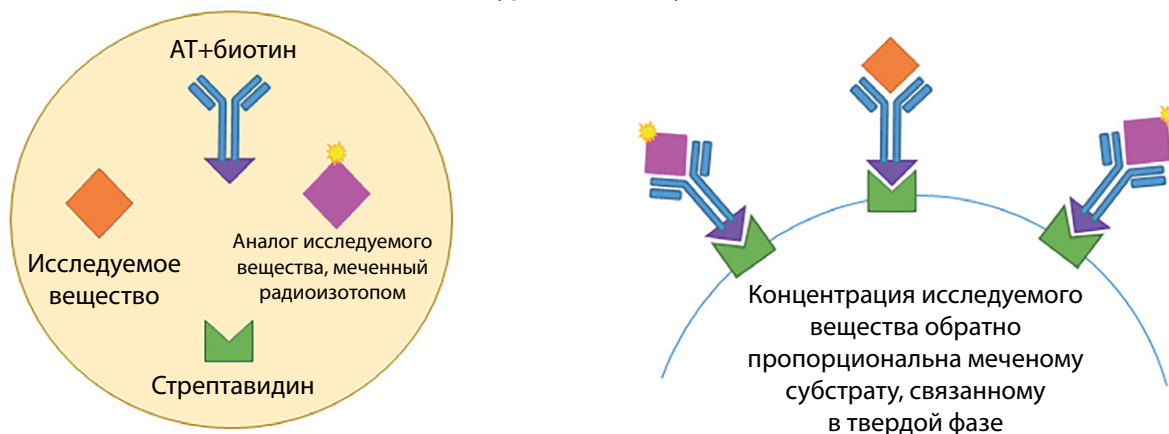
редкое, поскольку порог вмешательства значительно выше, чем концентрации биотина в крови в результате потребления с пищей. Однако порог вмешательства биотина может существенно различаться у разных производителей [22].

Иммуноанализы на основе биотина и стрептавидина чувствительны к воздействию высоких концентраций биотина в сыворотке крови, что может привести к ошибочному диагнозу и неадекватному лечению со стороны врача. В «сэндвич»-платформах (рис. 1), применяемых для определения ТТГ, избыток биотина насыщает сайты связывания стрептавидина, предотвращая связывание «сэндвич»-комплексом аналит–антитело (вытесняет биотинилированные антитела в комплексе с антигеном из покрытых стрептавидином микрочастиц), что приводит к ложно низким уровням ТТГ (табл. 1). Напротив, в анализах, основанных на конкурентном связывании, избыток биотина вызывает завышение уровня св. T_3

и св. T_4 (табл. 1) [21, 23]. Избыток биотина реагирует с твердой фазой тест-системы и не дает исследуемому антителу связаться с меченым антигеном, вследствие чего несвязанные антитела удаляются на стадии промывки, что приводит к ложно заниженному сигналу и, таким образом, к ложнозавышенным результатам анализа [24].

Высокие концентрации биотина применяются для лечения биотин-тиамин-чувствительной болезни базальных ганглиев, рассеянного склероза. Однако в последнее время все чаще данный витамин входит в состав пищевых добавок и косметических средств для стимуляции роста волос, улучшения ногтей и кожи, причем пациент не всегда знает о составе этих продуктов [20]. Поэтому при получении дискордантных результатов клиницисту стоит тщательно опросить пациента о возможном поступлении биотина в составе добавок, а также уточнить, с помощью какого иммуноанализа выполнено исследование.

Конкурентный иммуноанализ



Неконкурентный «сэндвич»-иммуноанализ

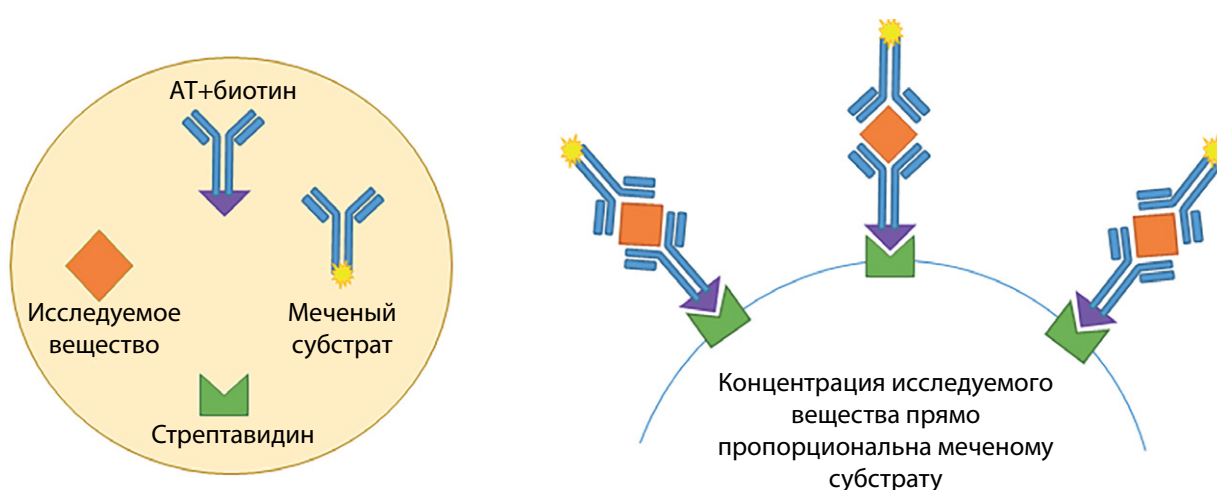


Рисунок 1. Методы иммуноанализов.

При подозрении на влияние высоких концентраций биотина рекомендуется прекратить прием вещества и повторить анализ. Также возможно применение иммуноанализа, не чувствительного к воздействию биотина: Abbott и DiaSorin, поскольку в их системе иммобилизации биотин-стрептавидин не используется для измерений ТТГ, св. T_4 , св. T_3 (табл. 1). Другой способ — это метод серийных разведений, что позволяет снизить концентрацию биотина, однако следует быть осторожным при разбавлении свободных гормонов или при чрезмерном разбавлении, что может привести к неточным результатам [25]. Методики нейтрализации биотина основаны на добавлении в среду молекул для связывания и удаления любого биотина в образце до тестирования; например, гранул стрептавидин-агарозы с последующей инкубацией в течение 1 ч с прерывистым перемешиванием. Затем образец центрифугируют и проводят тестирование супернатанта. При значительной разнице результатов до добавления, блокирующего биотин вещества и после, можно сделать вывод о биотиновой интерференции [26].

Производители анализаторов находятся в поиске способов для оптимизации технологии и улучшения пороговых уровней биотиновых погрешностей. Например, компания Roche разработала новую тест-

систему сTnT, которая показала хорошую устойчивость к воздействию биотина ($\geq 99\%$ при концентрации биотина ≤ 500 нг/л и $\geq 96\%$ — при ≤ 1250 нг/л). Следовательно, сTnT-hs можно использовать для пациентов с рассеянным склерозом, принимающих биотин до 300 мг в день [27].

Стрептавидин представляет собой белок, продуцируемый *Streptomyces avidinii*, содержание которого в сыворотке крови может приводить к ложным результатам иммуноанализа. Механизм погрешности при наличии в биоматериале антител к стрептавидину схож с интерференцией биотина. Тем не менее «сэндвич»-иммуноанализы (измерение ТТГ) менее подвержены влиянию, чем конкурентные анализы (измерение св. T_4 и св. T_3). Анти-стрептавидиновые антитела также могут ложно завышать результат анализа АТ-рТТГ и приводить к ошибочному диагнозу болезни Грейвса (табл. 1) [28].

Избежать данной лабораторной ошибки можно, как и в ситуации с биотином, использовав другую платформу, не на основе комплекса биотин-стрептавидин (например, DiaSorin или Abbott), а также с помощью процедуры осаждения ПЭГ, метода разведения, использования стрептавидин-связывающей агарозы [29–30].

Leo L. и соавт. описали два клинических случая ошибочных диагнозов из-за погрешности иммуноанализа [31]. Ни один из пациентов не принимал препараты биотина. В первом случае пациентка 77 лет с диагнозом «болезнь Грейвса» принимала карбимазол в дозе 10 мг в сутки, однако в дальнейшем описывала симптомы гипотиреоза, при этом самый низкий уровень ТТГ за период лечения составил 0,21 мМЕ/л (0,27–4,2). При гормональном исследовании методом Roche Cobas: ТТГ — 0,75 мМЕ/л (0,27–4,2), св. T_4 — 12 пмоль/л (12–22), св. T_3 — 8,1 пмоль/л (3,9–6,8). Учитывая несоответствие клинической симптоматики и полученных анализов, проведено повторное исследование на анализаторе Siemens Centaur, по результатам которого выявлен гипотиреоз: ТТГ — 37 мМЕ (0,3–4,0), св. T_4 — 7 пмоль/л (10–20) и св. T_3 — 3,0 пмоль/л (3,0–6,5). Другой же случай — пациентка 25 лет, принимала 20 мг карбимазола в сутки по поводу тиреотоксикоза, однако в дальнейшем прекратила прием препарата в связи с беременностью. При осмотре отмечался мелкий тремор. По данным гормонального исследования на анализаторе Roche Cobas: св. T_4 — 31,9 пмоль/л (12–22), св. T_3 — 9,4 пмоль/л (3,9–6,8) при уровне ТТГ — 0,33 мМЕ/л (0,27–4,2). При повторном анализе с использованием альтернативного метода (Abbott Architect) — биохимический эутиреоз. Иммуноанализ Roche Cobas основан на комплексе биотин–стрептавидин, причем «сэндвич-платформы» ложно занижают показатель ТТГ, а конкурентные — завышают св. T_4 и св. T_3 . Вмешательство именно стрептавидиновых антител, а не молекул биотина было подтверждено с помощью добавления лимонной кислоты и масс-спектрометрии, в сыворотке были обнаружены тяжелые цепи IgM с молекулярной массой ~100 кДа и высоким сродством к стрептавидину.

Антитела против рутения

Распространенность влияния антител против рутения на результаты анализов встречается от <0,1% до 0,24% случаев. Ru (44 Ru-) — химический элемент, редкий переходный металл, химический катализатор. Кроме того, данное соединение широко используется в качестве метки в иммуноанализах, основанных на технологии электрохемилюминесценции. При взаимодействии с Ru- количество излучаемого света обратно пропорционально концентрации св. T_4 и св. T_3 в конкурентном анализе и прямо пропорционально уровню ТТГ в одностадийном «сэндвич»-анализе [32]. Тест-системы с Ru- широко использовались компанией Roche Diagnostics. В нескольких наблюдениях описаны случаи высоких уровней св. T_3 при отсутствии подавлений ТТГ. При исследовании образцов сыворотки крови обнаружено, что в большинстве случаев присутствовали антитела против Ru-. В дальнейшем Roche Diagnostics добавили в тест-систему новый компонент (свободные сшиватели Ru-), блокирующий данный фактор, что привело к уменьшению ложноположительных результатов в большинстве случаев [33–34].

Аутоантитела к тироксину и трийодтиронину

Аутоантитела к гормонам ЩЖ могут влиять на результаты тестов по определению св. T_4 и св. T_3 , распространенность аутоантител составляет от 0 до 25% [35] (сред-

няя частота в общей популяции составляет примерно 1,8% [36]), однако уровень увеличивается при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ).

В отсутствие данных антител в тест-системе меченая молекула и свободные гормоны в образце конкурируют за места связывания с антителом. Аутоантитела к гормонам ЩЖ имеют способность связываться как с измеряемым аналитом, так и с меченым индикатором, тем самым искажая истинную концентрацию св. T_3 и св. T_4 [35]. Поэтому в одноэтапных конкурентных иммуноанализах свободные гормоны ЩЖ и антитела конкурируют за твердофазное антитело, далее несвязанные молекулы смываются и измеряются только связанные, что приводит к ложнозавышенному значению, так как существует обратная зависимость между сигналом и концентрацией аналита [37–38]. Двухэтапные иммуноанализы нечувствительны к воздействию аутоантител, к примеру, Abbott Architect, Beckman DXI 800, Access, а также радиоиммуноанализы Immunoset, RIA-gnost (Cisbio Bioassays, Codolet) [39–41].

Panudda S. совместно с коллегами описали историю 21-летней девушки, у которой по данным лабораторных методов исследования при нормальном уровне ТТГ были отмечены повышенные значения св. T_3 и св. T_4 (Immolute 2000 Siemens) при отсутствии симптомов тиреотоксикоза, в связи с чем заподозрена резистентность к тиреоидным гормонам (мутация гена рецептора тиреоидного гормона бета — *THRB*). При секвенировании данного гена мутации выявлено не было. Из анамнеза, в 13 лет диагностирован зоб, отмечены высокие титры АТ-ТПО, АТ-ТГ, а также ТТГ, по данным УЗИ — признаки тиреоидита. Дискордантные результаты натолкнули на мысль о косвенных факторах, которые повлияли на результаты. При выполнении анализа на альтернативных платформах Elecsys, Cobas 6000 и Architect Roche, уровни ТТГ и св. T_3 и св. T_4 находились в пределах референсных интервалов. В ходе исследования обнаружены причины ложного завышения св. T_4 и св. T_3 — присутствие аутоантител к гормонам ЩЖ. Для подтверждения данного факта в исследуемую среду добавляли меченные радиоактивным йодом T_4 и T_3 , затем фракцию IgG осаждали с добавлением 15% ПЭГ, 8% и 20% соответствующих меченых йодтиронинов выпало в осадок по сравнению с <3% в контрольной сыворотке. Что интересно, АТ-ТПО и АТ-ТГ выявлены у всех близких родственников пациентки [39].

Дифференциальная диагностика при сочетании повышенного уровня тиреоидных гормонов в сыворотке и нормального ТТГ при клиническом эутиреозе включает:

- повышение уровня белков, связывающих тиреоидные гормоны, — T_4 связывающий глобулин, транстиретин, альбумин при семейной дисальбуминемической гипертироксинемии;
- синдром резистентности к тиреоидным гормонам бета;
- ТТГ-секретирующая аденома гипофиза;
- влияние аутоантител к гормонам ЩЖ или человеческих антимышечных антител;
- лекарственные препараты (в частности, амиодарон);
- острое психическое расстройство (активация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и, как следствие, повышение секреции T_3 и T_4) [2].

Таким образом, при подозрении на ложнозавышенные уровни T_3 и T_4 следует проводить скрининг на аутоантитела к гормонам ЩЖ, в первую очередь у пациентов с аутоиммунными расстройствами.

Гетерофильные антитела

Гетерофильные антитела состоят из природных антител и аутоантител, которые полиреактивны против антигенов различного химического состава [42]. Они могут влиять на связывание антигена с антителом в иммуноанализах по неконкурентному механизму, связываясь с антигеном и влияя на концентрацию исследуемого вещества или имитируя связывание антигена из-за его зеркальной структуры [43]. Одно и то же гетерофильное антитело может по-разному реагировать на разные комбинации антител, что приводит к ложнозавышенному результату в одном анализе и более низкому результату в другом. Избыток данных антител снижает возможность связывания измеряемых веществ с улавливающим и детектирующим агентом.

Частота влияния гетерофильных антител составляет от 0,05% до 6% или более [42]. Что касается гетерофильных антител против ТТГ, их частота составила 0,4% по данным одного из крупнейших проспективных исследований с участием более 5000 пациентов [44].

Serei V. совместно с коллегами продемонстрировали клинический случай влияния гетерофильных антител на интерпретацию результатов при болезнях щитовидной железы. При плановом обследовании у пациента 14 лет двукратно выявляли повышенный св. T_4 до 4,35 нг/дл (0,93–1,60) и низконормальный ТТГ 1,080 МЕ/мл (0,450–4,500) (Cobas e602, Roche), АТ-ТПО 115 МЕ/мл (0–26), АТ-ТГ <1,0 МЕ / мл (0,0–0,9). При опросе жалобы отсутствовали, при осмотре признаков тиреотоксикоза не выявлено. Первично диагностировали аутоиммунный тиреодит (стадия тиреотоксикоза), однако при повышении св. T_4 по механизму обратной отрицательной связи снижается ТТГ, что не соответствовало данной ситуации. Болезнь Грейвса была исключена (АТ-рТТГ были отрицательными). С помощью использования нелинейных серийных разведений в лаборатории выявлено несоответствие результатов анализа на различных платформах тестирования. При оценке св. T_4 с помощью Siemens Centaur его уровень был в пределах референсных значений. При дальнейшем обследовании в сыворотке обнаружены гетерофильные IgG неизвестной природы, которые повлияли на результаты анализов [45].

Еще один случай влияния гетерофильных антител на результат анализа на кальцитонин сыворотки описан S. Levinson и соавт. Пациент 15 лет направлен в клинику в связи с выявленным повышенным уровнем кальцитонина до 50,5 нг/л и, при повторном определении, до 68,8 нг/л. По данным гормонального исследования: субклинический гипотиреоз, по данным УЗИ ЩЖ: признаки коллоидного зоба. При повторном обследовании в клинике также выявлено повышение кальцитонина до 73,9 нг/л. Вторичные причины повышения кальцитонина исключены. Стимуляционный тест с кальция глюконатом не мог быть проведен из-за тяжелой синусовой брадикардии, как и тест с пентагастроном, так как данный препарат недоста-

пен в большинстве европейских стран. Семейный анамнез по компонентам множественных эндокринных неоплазий 2 типа не отягощен, мутация гена *RET* не выявлена. Несовпадение клинической картины и лабораторных результатов натолкнуло на мысль о лабораторной ошибке вследствие наличия гетерофильных антител. С помощью добавления в образец специального блокирующего реагента, состоящего из специфических связывающих веществ, инактивирующих гетерофильные антитела (Scantibodies), исследователи устранили эту интерференцию, после чего концентрация кальцитонина снизилась до <1 нг/л [42].

Присутствие гетерофильных антител должно быть четко указано в истории болезни пациента, поскольку они могут сохраняться в течение длительного времени. Также нужно иметь в виду, что гетерофильные антитела могут проходить через плаценту [46–47].

Устранить данное вмешательство можно с помощью добавления в систему неспецифических иммуноглобулинов животных, неспецифических мышинных моноклональных антител и следовых количеств сыворотки животных тех же видов, которые использовались в реагентах для анализа. Несмотря на то что производители обычно добавляют блокирующий агент в состав тест-систем, не все гетерофильные антитела могут быть устранены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторные тесты являются неотъемлемой частью диагностики заболеваний щитовидной железы. От правильной интерпретации результатов зависят постановка диагноза и решение вопроса о дальнейшей тактике ведения. Несмотря на прогрессирование современных технологий в медицине, не существует единой системы, которая могла бы исключить все вмешательства извне. Поэтому важно понимать недостатки и подводные камни при интерпретации анализов, а также знать способы исключения влияния этих факторов. К тому же не всегда результаты теста сопоставимы с клинической симптоматикой, в этом случае клиницисты должны учитывать возможность аналитической или системной погрешности. Распознавание таких отклоняющихся от нормы результатов теста требует постоянного контроля как со стороны лаборатории, так и со стороны врача.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Ким Е.И. — анализ литературных данных, написание основного текста статьи; Димитрова Д.А. — редактирование текста статьи, внесение правок, создание иллюстраций; Катамадзе Н.Н. — редактирование текста статьи; Дзантиева Т.С. — редактирование текста статьи; Пигарова Е.А. — финальное редактирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Nerenz R. *Thyroid function testing. Clinical Chemical Trainee Council.* 2017.
2. Koulouri O, Moran C, Halsall D? et al. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):745-762. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.003>
3. Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(3):579-594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.003>.
4. Cho YY, Song JS, Park HD, et al. First Report of Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia With an ALB Variant. *Annals of Laboratory Medicine.* 2017;37(1):63-65. doi: <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.1.63>
5. Berson SA, Yalow RS. General principles of radioimmunoassay. *Clin Chim Acta.* 2006;369(2):125-143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.05.002>
6. Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1512-1525. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021444>
7. Niccoli P, Conte-Devolb B, Lejeune PJ, et al. Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde [Hypercalcitoninemia in conditions other than medullary cancers of the thyroid]. *Ann Endocrinol.* 1996;57(1):15-21.
8. Trimboli P, Giovanella L, Crescenzi A, et al. Medullary thyroid cancer diagnosis: An appraisal. Eisele DW, ed. *Head Neck.* 2014;36(8):1216-1223. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23449>
9. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
10. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid.* 2013;23(1):14-24. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0374>
11. Bluszcz GA, Bednarczuk T, Bartoszewicz Z, et al. Clinical utility of TSH receptor antibody levels in Graves' orbitopathy: a comparison of two TSH receptor antibody immunoassays. *Central-european Journal of Immunology.* 2018;43(4):405-412. doi: <https://doi.org/10.5114/ceji.2018.80224>
12. Frank CU, Braeth S, Dietrich JW, et al. Bridge Technology with TSH Receptor Chimera for Sensitive Direct Detection of TSH Receptor Antibodies Causing Graves' Disease: Analytical and Clinical Evaluation. *Horm Metab Res.* 2015;47(12):880-888. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554662>
13. Mills F, Jeffery J, Mackenzie P, et al. An immunoglobulin G complexed form of thyroid-stimulating hormone (macro thyroid-stimulating hormone) is a cause of elevated serum thyroid-stimulating hormone concentration. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(5):416-420. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563213476271>
14. Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Variability in the detection of macro TSH in different immunoassay systems. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):9-15 doi: <https://doi.org/10.1530/eje-15-0883>
15. Биктагирова Э.М., Вагапова Г.Р., Семakov Г.П., и др. Определение феномена макропролактинемии у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом // Медицинская иммунология. — 2019. — Т. 21. — №6. — С. 1063-1072. [Biktagirova EM, Vagapova GR, Semakov GP, et al. Detection of macro-thyrotropinaemia in patients with hashimotos thyroiditis and subclinical hypothyroidism. *Meditinskaya immunologiya.* 2019;21(6):1063-1072. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1063-1072>
16. Zemleni J, Kuroishi T. Biotin. *Advances in Nutrition.* 2012;3(2):213-214. doi: <https://doi.org/10.3945/an.111.001305>
17. Waldrop GL, Holden HM, St Maurice M. The enzymes of biotin dependent CO₂ metabolism: what structures reveal about their reaction mechanisms. *Protein Sci.* 2012;21(11):1597-1619. doi: <https://doi.org/10.1002/pro.2156>
18. Trüeb R. Serum biotin levels in women complaining of hair loss. *Int J Trichology.* 2016;8(2):73-77. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-7753.188040>
19. National Academy of Sciences. Dietary reference intakes: vitamins [Internet]. Available from: www.nationalacademies.org/hmd/media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRI/DRI_Vitamins.pdf. Accessed 4 June 2017
20. León-Del-Río, A. Biotin in metabolism, gene expression and human disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2019;42(4):647-654 doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12073>
21. Piketty ML, Polak M, Flechtner I, et al. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(6):780-788 doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0606>
22. Bowen R, Benavides R, Colon-Franco, et al. Best practices in mitigating the risk of biotin interference with laboratory testing. *Clinical Biochemistry.* 2019;74:1-11 doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.08.012>
23. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, et al. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev.* 2018;39(5):830-850. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00119>
24. Colon PJ, Greene DN. Biotin interference in clinical immunoassays. *J App Lab Med.* 2018;2(6):941-951 doi: <https://doi.org/10.1373/jalm.2017.024257>
25. Geiseler D, Ritter M. Effect of sample dilution on measurements of free (unbound) hormones. *Clin Chem.* 1984;30(1):28-32. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/30.1.28>
26. Trambas C, Lu Z, Yen T, et al. Depletion of biotin using streptavidin-coated microparticles: a validated solution to the problem of biotin interference in streptavidin-biotin immunoassays. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(2):216-226. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563217707783>
27. Zerback R, Imdahl R, Albert G, et al. Performance evaluation of a new troponin T-high sensitive assay with increased tolerance to biotin. *Clin. Chim. Acta.* 2019;493(1):197 doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.03.409>
28. Peltier L, Massart C, Moineau MP, et al. Anti-streptavidin interferences in Roche thyroid immunoassays: a case report. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(1):e11-e14 doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0350>
29. Rulander NJ, Cardamone D, Senior M, et al. Interference From Anti-Streptavidin Antibody. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(8):1141-1146. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0270-CR>
30. Favresse J, Lardinois B, Nassogne MC, et al. Anti-streptavidin antibodies mimicking heterophilic antibodies in thyroid function tests. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(7):e160-e163. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1027>
31. Lam L, Bagg W, Smith G, et al. Apparent Hyperthyroidism Caused by Biotin-Like Interference from IgM Anti-Streptavidin Antibodies. *Thyroid.* 2018;28(8):1063-1067. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0673>
32. Ando T, Yasui J, Inokuchi N, et al. Non-specific activities against ruthenium crosslinker as a new cause of assay interference in an electrochemiluminescent immunoassay. *Intern Med.* 2007;46(15):1225-1229. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0188>
33. Sapin R, Agin A, Gasser F. Efficacy of a new blocker against anti-ruthenium antibody interference in the Elecsys free triiodothyronine assay. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(3):416-418. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.064>
34. Favresse J, Paridaens H, Pirson N, et al. Massive interference in free T4 and free T3 assays misleading clinical judgment. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(4):e84-e86. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0255>
35. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: A potential for clinical misinformation. *Clin Chem.* 1998;44(3):440-454. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/44.3.440>
36. Sakata S, Matsuda M, Ogawa T, et al. Prevalence of thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(3):365-370. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02558.x>
37. Benvenga S, Trimarchi F. Increasing frequency and clinical significance of thyroid hormone autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2004;11(4):209-213 doi: <https://doi.org/10.1097/01.med.0000137759.57791.f8>
38. John R, Henley R, Shankland D. Concentrations of free thyroxine and free triiodothyronine in serum of patients with thyroxine- and triiodothyronine-binding autoantibodies. *Clin Chem.* 1990;36(3):470-473. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/36.3.470>

39. Srichomkwan P, Scherberg NH, Jakšić J, et al. Diagnostic dilemma in discordant thyroid function tests due to thyroid hormone autoantibodies. *AACE Clin Case Rep.* 2017;3(1):e22–e25. doi: <https://doi.org/10.4158/EP151142.CR>
40. Sapin R, Gasser F, Chambron J. Different sensitivity to anti-triiodothyronine autoantibodies of two direct radioimmunoassays of free triiodothyronine. *Clin Chem.* 1990;36(12):2141–2142. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/36.12.2141>
41. Zouwail SA, O'Toole AM, Clark PM, et al. Influence of thyroid hormone autoantibodies on 7 thyroid hormone assays. *Clin Chem.* 2008;54(5):927–928. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.099770>
42. Levinson SS, Miller JJ. Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. *Clin Chim Acta.* 2002;325(1–2):1–15. doi: [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00275-9](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00275-9)
43. Ismail AA, Walker PL, Cawood ML, et al. Interference in immunoassay is an underestimated problem. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(4):366–373. doi: <https://doi.org/10.1258/000456302760042128>
44. Ismail AAA, Walker PL, Barth JH, et al. Wrong Biochemistry Results: Two Case Reports and Observational Study in 5310 Patients on Potentially Misleading Thyroid-stimulating Hormone and Gonadotropin Immunoassay Results. *Clin Chem.* 2002;48(11):2023–2029. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.11.2023>
45. Serei VD, Marshall I, Carayannopoulos MO. Heterophile antibody interference affecting multiple Roche immunoassays: A case study. *Clinica Chimica Acta; International* 2019;497:125–129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.07.010>
46. Schaison G, Thomopoulos P, Moulias R, Feinstein MC. False hyperthyrotropinemia induced by heterophilic antibodies against rabbit serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(1):200–202. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-53-1-200>
47. Czernichow P, Vandalem JL, Hennen G. Transient neonatal hyperthyrotropinemia: a factitious syndrome due to the presence of heterophilic antibodies in the plasma of infants and their mothers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(2):387–393. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-53-2-387>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ким Екатерина Игоревна**, клинический ординатор [Ekaterina I. Kim, Clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; телефон: 8 (985) 721-87-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>; eLibrary SPIN: 1628-2139; e-mail: kat-alex2007@mail.ru

Димитрова Диана Аршалуйсовна [Diana A. Dimitrova, M.D.]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1359-8297>; eLibrary SPIN: 5618-8971; e-mail: diadavtyan@gmail.com

Катамадзе Нино Николаевна, клинический ординатор [Nino N. Katamadze, clinical resident]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanova street 11 bld 2, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2094-8731>; eLibrary SPIN: 6755-9320; e-mail: nincho.1994@mail.ru

Дзантиева Тамара Сергеевна, клинический ординатор [Tamara S. Dzantieva, clinical resident]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanova street 11 bld 2, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0807-9230>; eLibrary SPIN: 3429-6849; e-mail: dzantievat@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID 55655098500; Researcher ID T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ

Ким Е.И., Димитрова Д.А., Катамадзе Н.Н., Дзантиева Т.С., Пигарова Е.А. Влияние эндогенных и экзогенных факторов на иммунологические тесты оценки функции щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2020. — Т.16. — №3. — С. 16–24. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12698>
Рукопись получена: 16.12.2020. Одобрена к публикации: 29.01.2021

TO CITE THIS ARTICLE

Kim EI, Dimitrova DA, Katamadze NN, Dzantieva TS, Pigarova EA. Endogenous and exogenous interferences in thyroid function immunoassays. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(3):16–24. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12698>
Received: 16.12.2020. Accepted: 29.01.2021

РОЛЬ ЦИНКА В ПРОЦЕССАХ СИНТЕЗА И МЕТАБОЛИЗМА ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Е.А. Трошина, Е.С. Сеньюшкина*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Примерно одна треть населения мира испытывают дефицит одного или нескольких микронутриентов, причем чаще всего отмечается дефицит йода, железа, цинка, витамина А и фолиевой кислоты. Дефицит одного или нескольких необходимых витаминов и минералов обычно является следствием некачественного питания и/или недостаточного усвоения питательных микроэлементов в результате инфекционно-воспалительных заболеваний. Возможно, дефицит некоторых микроэлементов, в свою очередь, может усугубить дефицит йода и способствовать нарушению функции щитовидной железы. Существуют предположения о взаимосвязи содержания в организме человека йода, селена, железа, цинка с уровнем гормонов щитовидной железы. Цинк является жизненно необходимым микроэлементом для всех живых организмов, участвующим во многих биохимических процессах в клетках, включая дифференцировку и деление клетки, ее рост, клеточный транспорт, транскрипцию, синтез белка, синтез РНК и ДНК, репликацию ДНК. Очень важны его роль как антиоксиданта и участие в функционировании как врожденного (Т-, NK- и NKT-клетки), так и адаптивного иммунитета (противовоспалительные цитокины). В данном обзоре будет рассмотрена роль цинка в процессах синтеза и метаболизма гормонов щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цинк; щитовидная железа; тиреопатии.

THE ROLE OF ZINC IN THE SYNTHESIS AND METABOLISM OF THYROID HORMONES

© Ekaterina A. Troshina, Evgeniya S. Senyushkina*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

About one third of the world's population is deficient in one or more micronutrients, with the most common deficiencies in iodine, iron, zinc, vitamin A and folate. Deficiency of one or more essential vitamins and minerals is usually the result of poor nutrition and / or insufficient absorption of micronutrients as a result of infectious and inflammatory diseases. It is possible that the deficiency of certain trace elements, in turn, can aggravate iodine deficiency and contribute to dysfunction of the thyroid gland. There are assumptions about the relationship between the content of iodine, selenium, iron, zinc in the human body and the level of thyroid hormones. Zinc is a vital trace element for all living organisms, participating in many biochemical processes in cells, including cell differentiation and division, its growth, cell transport, transcription, protein synthesis, RNA and DNA synthesis, and DNA replication. Its role as an antioxidant and participation in the functioning of both innate (T, NK and NKT cells) and adaptive immunity (anti-inflammatory cytokines) are very important. This review will consider the role of zinc in the synthesis and metabolism of thyroid hormones.

KEYWORDS: zinc; thyroid gland; thyroid disease.

ВВЕДЕНИЕ

Цинк является одним из важнейших микроэлементов и присутствует в каждой клетке организма человека. Цинк способствует заживлению ран и важен для формирования правильного вкуса и обоняния. Данный микроэлемент необходим для многих физиологических функций, таких как рост, репродуктивная функция и иммунитет. Дефицит цинка вызывает анорексию, задержку роста, дерматит, нарушение вкуса; увеличивает риск развития плоскоклеточного рака пищевода; может негативно влиять на нейropsychологические функции, активность или двигательное развитие детей, снижать когнитивные способности; также отмечена прямая его взаимосвязь с бесплодием у мужчин [1]. Низкие уровни цинка связаны с развитием гипотиреоза, а высокие, наоборот, — с гипертиреозом [1]. Избыток микроэлемента может вызвать спазмы желудка, тошноту, рвоту и приве-

сти к развитию анемии, повреждению поджелудочной железы, снижению иммунитета, низкому уровню меди и холестерина липопротеидов высокой плотности [1].

Цинк — жизненно необходимый для всех живых организмов микроэлемент, участвующий во многих биохимических процессах в клетках; второй по распространенности микроэлемент в организме (после железа) и самый распространенный внутриклеточный элемент. Тело человека содержит 2–3 г цинка, из них примерно 57% распределено в скелетных мышцах, 29% — в костях; 0,4% — в миокарде и 0,1% — в плазме крови. Микроэлемент требуется более чем 300 ферментам для их каталитической активации. Цинк связан более чем с 2500 белками, что эквивалентно 10% всего протеома человека, и поддерживает структурную целостность многих из них. Также велика его роль в регуляции антиоксидантного стресса и противовоспалительного действия. В организме человека цинк присутствует в различных формах, и его



концентрация непостоянна. Цинк плазмы быстро транспортируется в ткани и ежедневно пополняется за счет продуктов питания. Внутри клетки цинк находится в трех формах: прочно связанный с белками, слабо связанный с белками или лигандами и в виде несвязанных ионов [2, 3]. Механизмы секреции ионов цинка из везикул хорошо изучены на примере нервной системы, но наблюдаются также в ряде экзокринных и эндокринных желез [4]. На рис. 1 показаны пути клеточного распределения ионов цинка. Кубический эпителий щитовидной железы экспрессирует транспортер цинка 8 (ZnT8) и секретирует ионы цинка. В исследовании *Bossowski A.* и соавт. методом иммуногистохимии идентифицирована экспрессия белка ZnT8 в фолликулярных и С-клетках щитовидной железы (ЩЖ) у детей с болезнью Грейвса и нетоксическим узловым зобом (рис. 2) [5]. К пищевым продуктам, содержащим наибольшее количество цинка, относятся семена тыквы, семена льна, цельнозерновые крупы, хлеб из муки грубого помола [6].

СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Цинк является важным микроэлементом для правильного синтеза и метаболизма гормонов ЩЖ [1, 7]. Его биологическая роль в данных процессах очень сложна. Цинк участвует в синтезе и действии гормонов ЩЖ [8].

Йодтиронин-дейодиназы

Превращение тироксина (T_4) в метаболически активный трийодтиронин (T_3) осуществляется посредством дейодиназ, в основном за счет дейодиназ типов I и II (D_I и D_{II}).

D_I участвует в дейодировании внутреннего и внешнего кольца T_4 , поставляет периферическим тканям T_3 ; обеспечивает образование основного количества T_3 в плазме, превращая T_4 в активный гормон T_3 , а также дезактивирует их. D_{II} катализирует превращение T_4 в T_3 , действуя исключительно на наружное кольцо тиреоидных гормонов; относится к эссенциальным ферментам

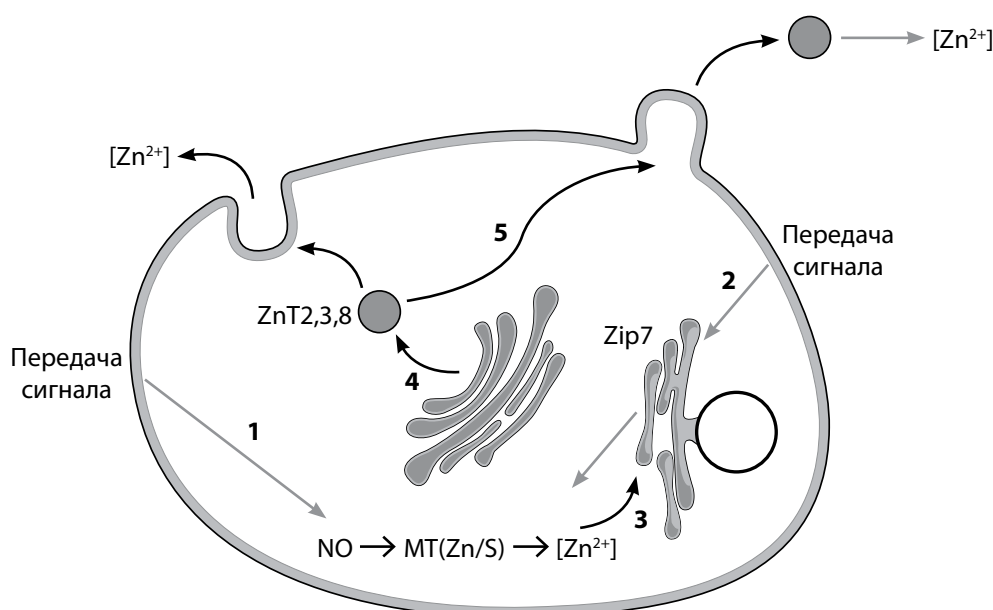


Рис. 1. Упрощенные пути клеточного распределения ионов цинка (Zn^{2+}), компартментализации и передачи сигналов. (1) Внеклеточные сигналы генерируют реактивные частицы (NO, пероксид), которые реагируют с координационной средой цинка/тиолата (Zn/S) в металлотионеинах (MT) и высвобождают ионы цинка (Zn^{2+}) в качестве эффекторов клеточных мишеней. (2) Внеклеточные сигналы также стимулируют переносчик цинка Zip7 на мембране эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и увеличивают пул клеточных ионов цинка (Zn^{2+}). Ионы цинка (Zn^{2+}) транспортируются в ЭПР (3) или в аппарат Гольджи, которые формируют экзозомы (4) для внеклеточных мишеней или везикулы, которые отделяются от плазматической мембраны с образованием везикул внеклеточного матрикса (5) [4].

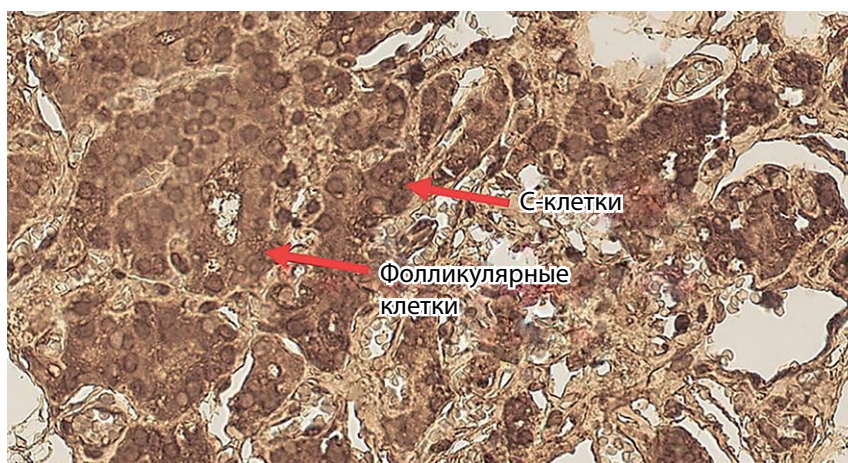


Рис. 2. Экспрессия белка ZnT8 в фолликулярных клетках щитовидной железы и С-клетках. Magn 400x (адаптировано из *Bossowski A, Stożek K, Rydzewska M, et al. Expression of zinc transporter 8 in thyroid tissues from patients with immune and non-immune thyroid diseases. Autoimmunity. 2020 Nov;53(7):376-384. doi: 10.1080/08916934.2020.1815194.*

и обеспечивает постоянную концентрацию внутриклеточного T_3 . D_{III} дезактивирует T_3 и T_4 , катализируя отщепление йода от внутреннего кольца [9].

Цинк имеет важное значение в метаболизме тиреоидных гормонов [10]. Он входит в структуру многих белков, участвующих в защите от оксидативного стресса [11]. Цинк необходим для правильного функционирования D ; связывает T_3 с рецепторами тиреоидных гормонов и играет ключевую роль во взаимодействии рецепторов тиреоидных гормонов с генами-мишенями [12]. Zn^{2+} может вытеснять T_3 из комплекса связи с рецепторами. Цинк также участвует в образовании и механизме действия тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ) через цинк-зависимую карбоксипептидазу, которая превращает препро-ТРГ в ТРГ [8].

Дефицит цинка подавляет синтез гормонов ЩЖ, а также нарушает связывание T_3 с ядерными рецепторами, что приводит к гипотиреозу. В свою очередь, сами гормоны ЩЖ необходимы для метаболизма цинка, и, следовательно, гипотиреоз может способствовать приобретенному дефициту цинка [13]. Связывание цинка с аминокислотами увеличивает способность T_3 индуцировать экспрессию «целевого» гена в опухолевых клетках гипофиза крыс (GH3) [12].

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ЦИНКА НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С ДРУГИМИ МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ

По оценкам экспертов, примерно 17% населения мира имеют недостаточность или дефицит цинка, при этом наибольший процент приходится на Африку (24%) и Азию (19,5%) [14, 15]. Недостаточность цинка довольно широко распространена и в европейских странах [12, 13]. В исследовании, проведенном в 1976 г. в США, сообщается, что среднее суточное потребление цинка взрослыми составляет 13,3 мг [16]. У здорового человека средний уровень цинка в плазме/сыворотке находится в диапазоне 60–130 мкг/дл [17]. Изменения уровня таких микроэлементов, как селен и цинк, в сыворотке крови и ткани ЩЖ напрямую связаны с тиреоидной патологией, а цинк, как известно, необходим для синтеза гормонов ЩЖ. Возникновение дефицита цинка может снизить функцию ЩЖ [18].

Основными источниками поступления цинка в организм являются мясо (говядина, телятина, свинина и баранина) и мясные продукты, крупы, злаки, молоко и молочные продукты. В меньших количествах цинк содержится в рыбе, овощах и орехах. Рекомендуемая суточная доза цинка, по данным Института питания США, составляет 11 мг/день для мужчин и 8 мг/день для женщин. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 40 мг/день. Причиной дефицита цинка могут быть желудочно-кишечные расстройства (диарея, синдром мальабсорбции), патология почек, в т.ч. как осложнение сахарного диабета [19].

В 1869 г. Jules Raulin (ученик Луи Пастера) впервые описал влияние дефицита цинка на рост *Aspergillus niger*. Доказательства дефицита цинка у человека появились только спустя практически 100 лет — в 1963 г. В 2006 г. установлено, что геном человека кодирует >3000 цинк-связывающих белков, включая >1000 ферментов и 1000 ядерных факторов транскрипции [2, 16].

Wada и King были первыми, кто исследовал взаимосвязь между дефицитом цинка и уровнем гормонов ЩЖ; у обследуемых на фоне дефицита цинка выявлено значительное снижение св. T_4 [8].

Стоит отметить, что в перечисленной выше патологии важна роль не только самого цинка как самостоятельного микроэлемента и его дефицита либо избытка, но и необходимо понимание взаимовлияния различных микроэлементов.

Такие микроэлементы, как медь, цинк и селен, не только влияют на функцию ЩЖ, но также взаимодействуют между собой и, возможно, влияют друг на друга. В свою очередь, ряд важных и токсичных элементов, к которым относятся железо, кадмий и ртуть, оказывают влияние на метаболизм цинка, селена и меди [1].

Взаимодействие йода с селеном, железом и цинком хорошо известно, поскольку селен и цинк необходимы для превращения T_4 в метаболически активный T_3 , железо необходимо на начальных этапах синтеза гормонов ЩЖ [1, 10]. Недостаточность йода, селена, железа, как и недостаточность цинка имеют схожие причинные факторы, а именно недостаточное потребление пищи, употребление преимущественно продуктов растительного происхождения, заболевания, которые либо вызывают чрезмерную потерю питательных веществ, либо ухудшают усвоение жизненно необходимых микроэлементов [7, 10]. Дефицит селена, железа и цинка может снизить эффективность препаратов йода и должен быть скорректирован, чтобы максимизировать данную эффективность [10, 20].

По данным Kravchenko V.I. и соавт., наибольший риск возникновения зоба наблюдался при сочетании пониженных концентраций кальция, цинка, магния и селена в сыворотке крови и пониженной концентрации йода в моче [21].

Целью исследования, проведенного Maxwell и Volpe, стала оценка влияния добавок цинка на концентрацию цинка и ферритина в плазме и на активность T_3 и T_4 в сыворотке крови [18]. Полученные результаты подтвердили положительное влияние добавок цинка на активность гормонов ЩЖ в сыворотке крови, особенно на активность T_3 [18].

В исследовании Morley и соавт. грызунам давали пищу без содержания цинка. При этом оценивалось влияние дефицита цинка на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему [18]. Наблюдение показало, что дефицит цинка снижает синтез T_3 [20].

Дефицит цинка часто наблюдается у пациентов с синдромом Дауна с нарушенной функцией ЩЖ. Вусси и соавт. [18] предпринимали попытки оценить распространенность дефицита цинка при данном заболевании. Прием препаратов цинка в течение 6 мес оказал положительное влияние на функцию ЩЖ у таких пациентов [18].

Jain R.B. и соавт., исследуя группу пациентов, отметили, что у мужчин, имеющих повышенный уровень цинка в сыворотке крови, уровень св. T_4 снижен, тогда как у женщин данной взаимосвязи не было выявлено [1].

При обследовании детской популяции, по данным Kudabayeva K. и соавт., у пациентов с зобом выявлено снижение уровня цинка в волосах [22]. В другом исследовании на взрослой популяции значительное снижение концентрации цинка в сыворотке крови выявлено

у пациентов с зобом по сравнению с контрольной группой. Следовательно, дефицит цинка может рассматриваться в качестве дополнительного фактора развития узлового зоба наряду с дефицитом других необходимых микроэлементов, в первую очередь таких, как йод и селен [21].

Дефицит цинка приводит к увеличению титра антител к ткани ЩЖ [6]. У пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ) и нарушением функции ЩЖ, имеющих доказанный дефицит цинка, дополнительный прием микроэлемента восстанавливает уровень тиреоидных гормонов [6, 18, 23].

В недавно проведенном клиническом исследовании была выявлена высокая концентрация аутоантител к транспортеру цинка — ZnT8A у пациентов с болезнью Грейвса [24]. В условиях экспериментальных как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза восполнение дефицита цинка в виде добавки к пище способствовало менее выраженному разрушению клеток ЩЖ.

Unzile Sur и соавт. представили результаты обследования детей с тиреоидитом Хашимото. Так, в группе исследования выявлен значительно более низкий уровень цинка в сыворотке крови (9,21 мкг/дл) по сравнению с контрольной группой (115,55 мкг/дл) [17]. Полученные различия, вероятно, могут являться следствием изменения метаболизма цинка или дефектом транспортных цинксодействующих белков в результате нарушения функции ЩЖ у таких пациентов [17]. Однако возможен и противоположный процесс, когда низкий уровень цинка способствует развитию ХАИТ. Приведенные выше данные все же не позволяют до конца объяснить причинно-следственную связь, что требует проведения дальнейших исследований.

ТИРЕОПАТИИ, ИММУНИТЕТ И ДЕФИЦИТ ЦИНКА

Цинк необходим для нормального функционирования как врожденного (Т, НК и НКТ-клетки), так и адаптивного иммунитета (противовоспалительные цитокины), реагирующих на патоген или повреждение тканей. Дефицит цинка приводит к нарушению опосредованного антителами и клетками иммунного ответа; вызывает повышенную аутореактивность, что, вероятно, связано с нарушением иммунной толерантности и/или неэффективным удалением аутореактивных Т-клеток [25]. У пожилых людей, имеющих дефицит цинка, усиливается апоптоз во время созревания и дифференцировки Т-клеток [25].

Влияние гормонов ЩЖ и дефицита цинка на иммунитет связано со снижением внутриклеточных сигналов, координирующих активацию лимфоцитов [13, 26]. Большинство сигнальных путей, включая активацию Т-клеток их Т-клеточным рецептором и цитокином ИЛ-2, относится к цинкзависимым сигналам [13, 27]. Данные механизмы в настоящее время недостаточно изучены [13].

Гипотиреоз связан с иммуносупрессией, дефицит цинка, в свою очередь, оказывает значимое влияние как на функцию ЩЖ, так и на иммунитет.

В исследовании Paulazo M.A. и соавт. были предприняты попытки оценить взаимосвязь между дефицитом цинка, гипотиреозом и нарушением активности Т-лимфоцитов на модели экспериментальных животных. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что снижение уровня циркулирующих гормонов ЩЖ

сопровождается значительной потерей цинка, а восполнение дефицита цинка восстанавливает функцию Т-лимфоцитов (повышает их активность) при гипотиреозе [13].

Функция Т-клеток регулируется изменениями концентрации цинка в сыворотке крови. Paulazo M.A. и соавт. проанализировали влияние дефицита цинка и гипотиреоза на пролиферацию и жизнеспособность Т-клеток. Результаты исследования показали, что гипотиреоз и дефицит цинка *in vitro* и *in vivo* отрицательно влияют на реактивность Т-клеток. Сам по себе дефицит цинка приводит к апоптозу Т-клеток, о чем свидетельствуют морфология ядра, специальное окрашивание аннексином-PI и высокий уровень протеолитических каспаз [13].

Активация Toll-подобных рецепторов на иммунных клетках или рецептора фактора некроза опухоли α (TNF α) на других типах клеток приводит к передаче сигнала к фактору транскрипции NF- κ B (ядерный фактор, усиливающий легкую каппа-цепь активированных В-клеток), который контролирует выработку цитокинов и выживаемость клеток. Передача сигналов NF- κ B является цинкзависимым механизмом. При исследовании сигнального пути NF- κ B выявлено присутствие цинка как минимум в 25 сайтах различных белков (TRAF2, A20, Table2/3, TAX1BP1, Nup475/TTP/Tis11, IKK γ /Nemo, RNF11). Цинк участвует в развитии как острого, так и хронического воспаления. Оптимальные концентрации микроэлемента подавляют воспалительную реакцию. При дефиците цинка увеличивается количество воспалительных цитокинов. Транскрипционной мишенью NF- κ B является транспортер цинка Zip8, который транспортирует цинк в клетку и обратимо модулирует киназу I κ B, вызывая противовоспалительный ответ [4].

ЦИНК, МИКРОБИОТА И ТИРЕОИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ

В литературе представлена информация о некоторых микроэлементах, в частности железе, селене и цинке, оказывающих выраженное влияние на взаимодействие между хозяином и микробиотой. Роль цинка в формировании состава микробиоты впервые продемонстрирована на птицах, у которых выявлены изменение баланса между *Proteobacteria* и *Firmicutes* и снижение микробного разнообразия на фоне дефицита цинка. В исследовании на мышах выраженный дефицит цинка не вызывал каких-либо изменений в вариативности микробиоты. У человека добавление цинка в пищу оказывает положительный эффект на предотвращение диареи, подавление роста патогенной кишечной палочки и стимуляцию роста пробиотических штаммов, таких как *Lactobacillus spp.* [28]. Учитывая сниженное количество *Lactobacillaceae* и *Bifidobacterium spp.* у пациентов с ХАИТ и болезнью Грейвса, можно предположить некую взаимосвязь между дефицитом вышеперечисленных микроэлементов и тиреоидной патологией [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цинк играет решающую роль во всех фазах клеточного цикла, включая дифференцировку и деление клетки, ее рост, клеточный транспорт, транскрипцию, синтез белка, синтез РНК и ДНК, репликацию ДНК. Он является кофактором более 1000 ферментативных реакций и более

2000 факторов транскрипции. Цинк активно участвует в регуляции функции иммунной системы, заживлении ран, синтезе и секреции инсулина, синтезе и действии гормонов ЩЖ, регуляции артериального давления.

Данный микроэлемент необходим для правильного функционирования D_3 ; он связывает T_3 с рецепторами тиреоидных гормонов и играет ключевую роль во взаимодействии рецепторов тиреоидных гормонов с генами-мишенями. Цинк участвует в превращении T_4 в метаболически активный T_3 . Не исключено, что дефицит цинка подавляет синтез гормонов ЩЖ и нарушает связывание T_3 с ядерными рецепторами, что приводит к гипотиреозу.

Очень важным является взаимодействие цинка с другими эссенциальными микроэлементами, прежде всего с йодом и селеном. Дефицит цинка может снизить эффективность препаратов йода, поэтому должен быть скорректирован. Изменение уровня цинка в сыворотке крови и ткани ЩЖ напрямую связано с тиреоидной патологией. Наряду с дефицитом других микроэлементов, низкие уровни цинка повышают риск развития узлового зоба. Дефицит цинка приводит к увеличению выработки антител к ткани ЩЖ у пациентов с ХАИТ, а его восполнение замедляет процессы разрушения клеток ЩЖ.

Несмотря на вышеизложенное, нужно принимать во внимание тот факт, что во многих исследованиях,

направленных на изучение влияния цинка на развитие заболеваний ЩЖ, недостаточно убедительных доказательств взаимосвязи между дефицитом цинка и заболеваниями ЩЖ. Нередко результаты, полученные в различных исследованиях, и вовсе противоречат друг другу, что, безусловно, требует дальнейшего более детального и углубленного изучения рассмотренной в обзоре проблемы, с учетом важнейшей биологической роли цинка в организме человека, не вызывающей сомнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения». Пер. № АААА-А20-120011790180-4.

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Трошина Е.А. — концепция и дизайн исследования; Сеньюшкина Е.С. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. Авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Jain RB. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biological Trace Element Research*. 2014;159(1-3):87-98. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9992-9>
- Sangyong C, Xian L, Zui P. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018;39(7):1120-1132. doi: <https://doi.org/10.1038/aps.2018.25>
- Livingstone C. Zinc: Physiology, Deficiency, and Parenteral Nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*. 2015;30(3):371-382. doi: <https://doi.org/10.1177/0884533615570376>
- Maret W. Metals on the move: zinc ions in cellular regulation and in the coordination dynamics of zinc proteins. *Biomaterials*. 2011;24(3):411-418. doi: <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9406-1>
- Bossowski A, Stożek K, Rydzewska M, et al. Expression of zinc transporter 8 in thyroid tissues from patients with immune and non-immune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2020;53(7):376-384. doi: <https://doi.org/10.1080/08916934.2020.1815194>
- Ilnatowicz P, Drywień M, Wątor P, et al. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Annals of agricultural and environmental medicine*. 2020;27(2):184-193. doi: <https://doi.org/10.26444/aaem/112331>
- Rohner F, Zimmermann M, Jooste P, et al. Biomarkers of Nutrition for Development — Iodine Review. *J Nutr*. 2014;144(8):1322-1342. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.113.181974>
- Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F, et al. Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2015;34(5):391-399. doi: <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.926161>
- Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2018. — Т. 14. — №4. — С. 192-205. [Troshina EA, Senyushkina ES, Terekhova MA. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid disease. *Clin Exp Thyroidol*. 2019;14(4):192-205. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/ket10157>
- O'Kane SM, Mulhern MS, Pourshahidi LK. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. *Nutrition Research Reviews*. 2018;1;76(6):418-431. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy008>
- Rasic-Milutinovic Z, Jovanovic D, Bogdanovic G, et al. Potential Influence of Selenium, Copper, Zinc and Cadmium on L-Thyroxine Substitution in Patients with Hashimoto Thyroiditis and Hypothyroidism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2017;125(2):79-85. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-116070>
- Jian L, Yun L, Dongdong K, et al. T-screen and yeast assay for the detection of the thyroid-disrupting activities of cadmium, mercury, and zinc. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016;23(10):9843-9851. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6095-5>
- Paulazo MA, Klecha AJ, Sterle HA, et al. Hypothyroidism-related zinc deficiency leads to suppression of T lymphocyte activity. *Endocrine*. 2019;66(2):266-277. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01936-7>
- Emami A, Mohammad RN, Shekarriz R, et al. Micronutrient status (calcium, zinc, vitamins D and E) in patients with medullary thyroid carcinoma: A cross-sectional study. *Nutrition*. 2017;41:86-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.04.004>
- Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;66(2):22-33. doi: <https://doi.org/10.1159/000371618>
- Harold H. Sandstead Zinc nutrition from discovery to global health impact. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2012;3(5):718-719. doi: <https://doi.org/10.3945/an.112.002485>
- Sur U, Erkekoglu P, Bulus AD, et al. Oxidative stress markers, trace elements, and endocrine disrupting chemicals in children with Hashimoto's thyroiditis. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2019;29(9):633-643. doi: <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1646367>
- Kawicka A, Regulaska-Illow B. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2015;69:80-90. doi: <https://doi.org/10.5604/17322693.1136383>
- Chasapis CT, Ntoupas PA, Spiliopoulou CA, et al. Recent aspects of the effects of zinc on human health. *Archives of Toxicology*. 2020;94(5):1443-1460. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02702-9>
- Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(1):117-132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.012>

21. Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, et al. Association Between Thyroid Hormone Status and Trace Elements in Serum of Patients with Nodular Goiter. *Biological Trace Element Research*. 2019;196(2):393-399. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01943-9>
22. Kudabayeva KI, Koshmaganbetova GK, Mickuviene N, et al. Hair Trace Elements are Associated with Increased Thyroid Volume in Schoolchildren with Goiter. *Biol Trace Elem Res*. 2016;174(2):261-266. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0711-6>
23. Zakrzewska E, Zegan M, Michota-Katuliska E. Dietary recommendations in hypothyroidism with coexistence of Hashimoto's disease. *Bromat Chem Toksykol*. 2015;18:117-127.
24. Jonsdottir B, Jonsson I, Lantz M, Prevalence of diabetes and presence of autoantibodies against zinc transporter 8 and glutamic decarboxylase at diagnosis and at follow up of Graves' disease. *Endocrine*. 2019;64(1):48-54. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01852-w>
25. Mocchegiani E, Romeo J, Malavolta M, et al. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Omaha)*. 2013;35(3):839-860. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9377-3>
26. Haase H, Rink L. Multiple impacts of zinc on immune function. *Metallomics*. 2014;6(7):1175-1180. doi: <https://doi.org/10.1039/c3mt00353a>
27. Yu M, Lee WW, Tomar D, et al. Regulation of T cell receptor signaling by activation-induced zinc influx. *Journal of Experimental Medicine*. 2011;208:775-785. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20100031>
28. Usama U, Jaffar Khan M, Fatima S. Role of Zinc in Shaping the Gut Microbiome; Proposed Mechanisms and Evidence from the Literature. *J Gastrointest Dig Syst*. 2018;08(01):839-860. doi: <https://doi.org/10.4172/2161-069X.1000548>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сенюшкина Евгения Семеновна**, научный сотрудник [Evgeniya S. Senyushkina, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>; eLibrary SPIN: 4250-5123; e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];
адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С. Роль цинка в процессах синтеза и метаболизма гормонов щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2020. — Т. 16. — №3. — С. 25-30. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12697>
Рукопись получена: 14.12.2020. Одобрена к публикации: 02.02.2021

TO CITE THIS ARTICLE

Troshina EA, Senyushkina ES. The role of zinc in the synthesis and metabolism of thyroid hormones. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(3):25-30. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12697>
Received: 14.12.2020. Accepted: 02.02.2021

ПЕРЕВОД РАЗОСЛАННОГО ПОЛОЖЕНИЯ О ВАКЦИНАЦИИ ОТ COVID-19 ВСЕМ ПРЕЗИДЕНТАМ СОВЕТОВ АФФИЛИРОВАННЫХ ОБЩЕСТВ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ЭНДОКРИНОЛОГОВ



В Европейское общество эндокринологов регулярно поступают сообщения о том, что пациентам с эндокринными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, отказывают в вакцинации от COVID-19. Это подвигло сообщество опубликовать информацию о том, что рекомендации по вакцинации у пациентов с компенсированными эндокринными заболеваниями не должны отличаться от рекомендаций для населения в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; аутоиммунные заболевания; вакцина.

TRANSLATION OF THE ESE STATEMENT CONCERNING COVID-19 VACCINATION SENT TO ALL PRESIDENTS OF THE ESE COUNCIL OF AFFILIATED SOCIETIES

European Society of Endocrinology regularly receives reports that patients with endocrine disorders like autoimmune thyroiditis, have been declined to receive a COVID-19 vaccination. This prompted the community to publish information that vaccination recommendations for patients with compensated endocrine disease should not differ from those for the general population.

KEYWORDS: COVID-19; autoimmune diseases; vaccine.

В Европейское общество эндокринологов регулярно поступают сообщения о том, что пациентам с эндокринными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, отказывают в вакцинации от COVID-19. Это подвигло общество опубликовать следующую информацию.

В испытаниях, побудивших европейские и американские органы здравоохранения разрешить к применению первые две вакцины, участвовали более 40 000 и 30 000 добровольцев соответственно в возрасте от 16 до 75 лет. Среди этих добровольцев были и пациенты с сахарным диабетом, ожирением, злокачественными новообразованиями, ВИЧ, хроническими заболеваниями легких, а также цереброваскулярными заболеваниями и заболеваниями печени при условии компенсации основного заболевания.

У данных пациентов эффективность и безопасность были сопоставимы со здоровыми людьми. Кроме того, центры по контролю и профилактике заболеваний США заявляют, что люди с аутоиммунными заболеваниями, у которых нет общих противопоказаний к вакцинации, могут получить вакцину с мРНК COVID-19.

Поэтому Европейское общество эндокринологов подчеркивает, что рекомендации по вакцинации от COVID-19 пациентов с компенсированными эндокринными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, первичная надпочечниковая недостаточность, аденомы гипофиза, сахарный диабет 1 и 2 типов и ожирение, не должны отличаться от рекомендаций для населения в целом.

ЦИТИРОВАТЬ

Перевод разосланного положения о вакцинации от COVID-19 всем президентам советов аффилированных обществ Европейского общества эндокринологов. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2020;16(3):31. <https://doi.org/10.14341/ket12701>

TO CITE THIS ARTICLE

Translation of the ESE statement concerning COVID-19 vaccination sent to all Presidents of the ESE Council of Affiliated Societies. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(3):31. (in Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket12701>



[illegible]

