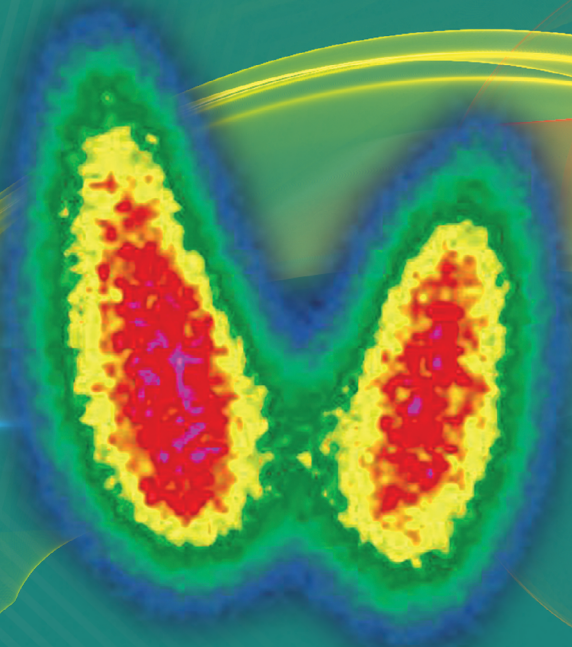


Научно-практический медицинский журнал

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

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ



Clinical and
experimental
thyroidology

TOM 19
2023
№1



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

**«КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ТИРЕОИДОЛОГИЯ»:**

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

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

Клиническая и экспериментальная тиреология

Том 19, №1**Январь-Март****2023**

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК**Импакт-фактор РИНЦ 2021****0,898****КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

Адрес: Россия, 117292, Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: https://www.cet-endojournals.ru/

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 24.08.2023 г.
Подписано в печать 11.09.2023 г.
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-61848
от 18.05.2015

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий, в которых
должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ

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)
КАНДРОП 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 2021

0.898

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ulianova str., 117292,
Moscow, Russia
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: <https://www.cet-endojournals.ru/>

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

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

Clinical and Experimental Thyroidology

Vol. 19 Issue 1 January-March 2023

**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

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL STUDY

К.В. Цыгулева, И.А. Ложкин, Д.В. Королев, К.С. Зайцев,
М.Е. Дунаев, А.А. Гармаш, А.В. Манаев, С.М. Захарова,
А.А. Трухин, Е.А. Трошина

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОСЕТЕВЫХ
МОДЕЛЕЙ В КЛАССИФИКАЦИИ УЗЛОВ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО КАТЕГОРИЯМ EU-TIRADS
ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
ДИАГНОСТИКИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

4

Tsyguleva K.V., Lozhkin I.A., Korolev D.V., Zajcev K.S.,
Dunaev M.E., Garmash A.A., Manaev A.V., Zaharova S.M.,
Trukhin A.A., Troshina E.A.

**INVESTIGATION OF NEURAL NETWORK MODELS
APPLICATION IN EU-TIRADS THYROID NODULES
CLASSIFICATION FOR PERSONALIZATION OF THYROID
GLAND ULTRASOUND DIAGNOSTIC**

А.А. Серикбаева, З.Б. Тауешева, Л.В. Щербакowa,
О.Д. Рымар

**АССОЦИАЦИИ ГОРМОНОВ ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ,
АНТИТЕЛ К ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЕ С МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ
СЫВОРОТКИ КРОВИ**

12

Serikbayeva A.A., Tauesheva Z.B., Shcherbakova L.V.,
Rymar O.D.

**ASSOCIATIONS OF THYROID STATUS
AND THYROPEROXIDASE ANTIBODIES WITH SERUM
TRACE ELEMENTS**

Е.А. Трошина, Н.П. Маколина, Е.А. Колпакова,
П.А. Никифорович, М.П. Исаева, Ф.М. Абдулхабиrowa,
Н.М. Платонова

**СТРУКТУРНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
УЗЛОВОГО ЗОБА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО
ДЕФИЦИТА ЙОДА**

20

Troshina E.A., Makolina N.P., Kolpakova E.A.,
Nikiforovich P.A., Isaeva M.P., Abdulkhabirova F.M.,
Platonova N.M.

**STRUCTURAL AND MORPHOLOGIC CHARACTERISTICS
OF NODULAR GOITER IN CHRONIC IODINE DEFICIENCY
STATUS**

© Е.Г. Якубова

**ОСОБЕННОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ КОМПЕНСАЦИИ
ПЕРВИЧНОГО ГИПОТИРЕОЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН.
ОТОЗВАНА**

29

Yakubova E.G.

**FEATURES OF ACHIEVING COMPENSATION
OF HYPOTHYROIDISM IN PREGNANT WOMEN.
RETRACTED**

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОСЕТЕВЫХ МОДЕЛЕЙ В КЛАССИФИКАЦИИ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО КАТЕГОРИЯМ EU-TIRADS ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© К.В. Цыгулева¹, И.А. Ложкин¹, Д.В. Королев¹, К.С. Зайцев¹, М.Е. Дунаев¹, А.А. Гармаш¹, А.В. Манаев¹, С.М. Захарова²,
А.А. Трухин^{1,2*}, Е.А. Трошина²

¹Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Известно, что около 69% всех узлов щитовидной железы, подвергшихся хирургическому лечению, представляют собой доброкачественные образования, а до 75% пациентов с промежуточным цитологическим заключением подвергаются ненужному хирургическому вмешательству. Это позволяет предположить, что повышение качества дифференциальной диагностики узловых образований позволит избежать избыточных экономических затрат для системы здравоохранения. В связи с этим встал вопрос о привлечении технологий искусственного интеллекта в диагностические алгоритмы классификации узловых образований щитовидной железы.

ЦЕЛЬ. Повышение эффективности автоматической классификации узловых образований щитовидной железы на ультразвуковых изображениях за счет использования набора нейросетевых моделей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе использовались ультразвуковые изображения узловых образований щитовидной железы, доступные в открытых источниках и полученные при помощи 3 ультразвуковых аппаратов ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в рамках реализации проекта №22-15-00135 гранта Российского научного фонда. В работе исследована гипотеза о том, что объем обучающей выборки не может быть увеличен за счет повторения схожих изображений из ультразвуковой кинопетли одного пациента, а только благодаря расширению датасета новыми уникальными экземплярами других пациентов и/или данными процесса аугментации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате предложена нейросетевая модель EfficientNet-B6 для решения задачи классификации по EU-TIRADS узловых образований щитовидной железы по ее ультразвуковым изображениям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты позволяют продвинуться в вопросах использования методов искусственного интеллекта для персонализированной медицины при заболеваниях щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: персонализированная медицина; щитовидная железа; ультразвуковая визуализация; обнаружение; сегментация; классификация EU-TIRADS; нейронные сети; машинное обучение.

INVESTIGATION OF NEURAL NETWORK MODELS APPLICATION IN EU-TIRADS THYROID NODULES CLASSIFICATION FOR PERSONALIZATION OF THYROID GLAND ULTRASOUND DIAGNOSTIC

© Kseniya V. Tsyguleva¹, Ilya A. Lozhkin¹, Denis V. Korolev¹, Konstantin S. Zajcev¹, Maxim E. Dunaev¹, Aleksandr A. Garmash¹,
Almaz V. Manaev^{1,2}, Svetlana M. Zaharova², Alexey A. Trukhin^{1,2*}, Ekaterina A. Troshina²

¹National Research Nuclear University «MEPhI» (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

SUBSTANTIATION. It is known that about 69% of all thyroid nodules undergoing surgical treatment are benign formations, and up to 75% of patients with an intermediate cytological conclusion undergo unnecessary surgical intervention. This suggests that improving the quality of differential diagnosis of nodular formations will avoid excessive economic costs for the healthcare system. In this regard, AI technologies in diagnostic algorithms for the classification of thyroid nodules were involved.

AIM. Improving the efficiency of automatic classification of thyroid nodules on ultrasound images by using a set of neural network models.

MATERIALS AND METHODS. We used ultrasound images of thyroid nodules available in open sources and obtained with the help of 3 ultrasound devices of Endocrinology Research Centre as part of Project № 22-15-00135 of the grant of the Russian Science Foundation. This article check the hypothesis that the size of the training set cannot be increased by repeating similar images from the ultrasound cine loop of one patient, but only by expanding the dataset with new unique specimens of other patients and/or data from the augmentation process.

RESULTS. As a result, a neural network model EfficientNet-B6 was proposed to solve the problem of EU-TIRADS classification of thyroid nodules based on ultrasound images of the thyroid gland.

CONCLUSION. The results obtained allow us to advance in the use of artificial intelligence methods for personalized medicine in thyroid diseases.

KEYWORDS: personalized medicine; thyroid gland; ultrasound examination; detection; segmentation; EU-TIRADS classification; neural networks; machine learning.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время многие существующие исследования подчеркивают конкурентоспособность моделей сверточных нейронных сетей (СНС, англ. CNN) в диагностике различных заболеваний [1–6]. Их применяют в задачах классификации, обнаружения и сегментации объектов на медицинских изображениях, однако во многих случаях они уступают диагностике экспертного уровня. Врачи-эксперты при анализе изображения полагаются, в том числе, на клинически значимую информацию, а не исключительно медицинские изображения.

Автоматизация процесса ультразвуковой диагностики узловых образований щитовидной железы — комплексная задача, включающая подзадачи обнаружения узлового образования (локализации), разметки (сегментации) и прогнозирования категории EU-TIRADS (многоклассовая классификация) [7].

Разработка моделей нейронных сетей для решения описанных задач требует обучающих данных экспертного качества с достаточной статистической мощностью. Однако данное требование не всегда выполняется на практике и является важной проблемой, которая решается искусственным расширением выборки. Также проблемой является учет разнообразия форматов экспорта ультразвуковых изображений и качества ультразвуковых аппаратов. Модель нейронной сети должна быть обучена таким образом, чтобы формат изображения, качество, кадрирование и разрешение входных данных не влияли на результат ее работы. Для этого алгоритм нейронной сети обучают таким образом, чтобы он был готов к любым изменениям в данных, применяют методы искусственной модификации исходных изображений для увеличения (аугментации) обучающей выборки. На результат работы может влиять выбранная проекция снимка при исследовании, например продольная или поперечная, что указывает на необходимость учета глубины расположения.

Исходя из анализа существующих подходов [8–18], методы аугментации изображений классифицируются по нескольким признакам. По типу вносимых изменений в наборы данных можно выделить методы геометрических преобразований (среди которых часто упоминаются аффинные), методы преобразований на уровне пикселей, методы создания искусственных данных с помощью генеративно-состязательных нейросетей.

Множество преобразований, применяемых к обучающей и тестовой выборкам, зачастую различаются. Для обобщения прогнозов к тестовым данным применяют также преобразования *test-time augmentation* (ТТА), суть которых — в выполнении нескольких различных модификаций для каждого изображения [11, 13–16].

По частоте использования преобразования можно разделить на постоянные, т.е. такие, которые применяются ко всем изображениям заданного набора, и непостоянные — которые применяются с некоторой вероятностью или случайно из заданного множества преобразований [17].

Исходя из описанного ранее, задачами проведенного предварительного исследования стали: анализ применения различных архитектур нейронных сетей для решения задачи классификации узлов на снимках ультразвуковых изображений щитовидной железы, оценка

влияния количества обучаемых параметров моделей на результаты обучения, анализ и применение способов решения недостатка обучающих данных, исследование по использованию методов аугментации изображений при решении задачи классификации, изменению состава и характеристик исходного набора данных (полные изображения или изображения только областей интереса) и объема обучающей выборки на способности нейросетевых моделей многоклассовой классификации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходный набор данных, предоставленный для обучения, валидации и тестирования глубоких нейросетевых моделей, состоял из кинопетель формата *.tiff ультразвуковых исследований щитовидной железы 80 пациентов в продольной (115 кинопетель) и поперечной проекциях (156 кинопетель), размеченных масок и меток классов. Кинопетли включали от нескольких десятков до нескольких сотен кадров, в общей сложности 7131 изображение. Подбор, разметку и описание снимков узловых образований проводили в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в рамках реализации проекта №22-15-00135 гранта Российского научного фонда. Пример снимка представлен на рисунке 1.

Предварительная обработка исходного набора данных состояла из последовательно выполняемых операций: преобразование файлов УЗИ щитовидной железы и масок из формата *.tiff в изображения формата *.png, удаление текстовой информации, удаление черных нерелевантных областей, приведение изображений к оттенкам серого, изменение размера изображений и масок, нормализация изображений.

При преобразованиях из *.tiff в *.png составляющие *.tiff изображения брались с некоторым шагом ввиду высокой схожести соседних изображений.

Распределение узловых образований по категориям EU-TIRADS представлено на рисунке 2.

Для решения задачи классификации изображений по классификатору EU-TIRADS (5 категорий) исследовались различные структуры глубокого обучения с доработкой слоев.

В силу малого количества снимков УЗИ с узлами 2-й категории EU-TIRADS в исходном наборе данных с целью уменьшения дисбаланса между классами для обучения сетей изображения с узлами 2-й и 3-й категории EU-TIRADS были объединены в один класс.

Для оценки качества классификации обученных моделей использовали метрики *accuracy*, *precision*, *recall*, *f1-score*:

$$accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (1)$$

$$precision = \frac{TP}{TP + FP} \quad (4)$$

$$recall = \frac{TP}{TP + FN} \quad (5)$$

$$f1\ score = \frac{2 * recall * precision}{recall + precision} \quad (2)$$

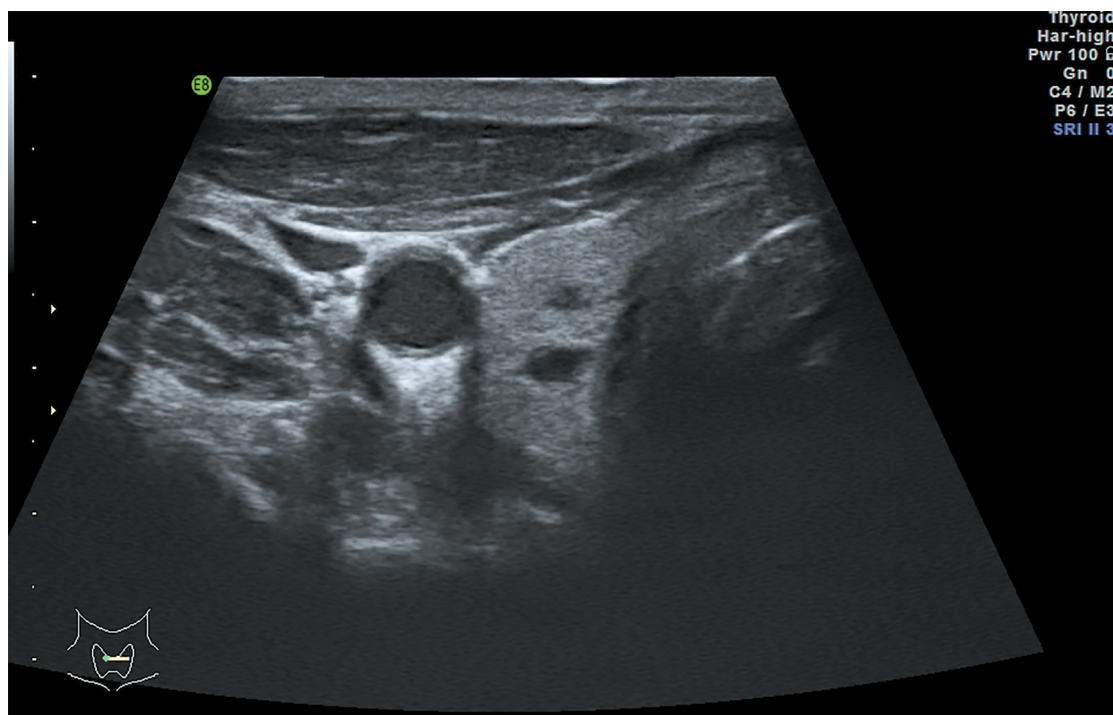


Рисунок 1. Ультразвуковое изображение щитовидной железы.

Для семейства архитектур ResNet было проведено исследование и обучение (ResNet-18, ResNet-50, ResNet-101) [19, 20]. В архитектурах этих сетей были изменены первый сверточный слой (для подачи 1-канальных изображений в оттенках серого, а не 3-канальных RGB-изображений) и последний линейный слой (в соответствии с количеством выходных классов, равным 3: 2–3-й классы EU-TIRADS, 4-й класс EU-TIRADS и 5-й класс EU-TIRADS). Лучшие показатели метрик классификации на тестовой выборке составили ассигуру 60%, precision, recall, f1-мера — от 58 до 60% (были достигнуты на ResNet-101). Низкие показатели значений метрик классификации объясняются малым объемом данных для обучения и тем, что, хотя модели и были предобучены, однако это предобучение было не на наборе из медицинских изображений.

Для улучшения качества классификации моделей, обученных на наборе изображений малого объема, было решено провести обучение на некотором наборе изображений УЗИ щитовидной железы из открытых источников сети

Интернет, а затем осуществить дообучение некоторых (последних) слоев на имеющемся в клинике наборе данных. Для получения более высоких результатов также были исследованы и обучены сети классификации из более нового семейства — EfficientNet [21, 22], к которым были применены изменения, аналогичные описанным ранее.

В открытых источниках был найден набор данных, состоящий из 3493 снимков УЗИ щитовидной железы для решения задач семантической сегментации и классификации изображений, разделенный на 2 класса — доброкачественные и злокачественные образования. Набор данных был приведен к нужному формату разметки данных. Обучающая выборка включала 2879 изображений (82%), тестовая выборка — 614 изображений (18%). Количественная принадлежность изображений к классам по выборкам: в обучающей выборке класс 0 — 1905 изображений (66%), класс 1 — 974 изображения (34%), в тестовой выборке класс 0 — 378 изображений (62%), класс 1 — 236 изображений (38%).

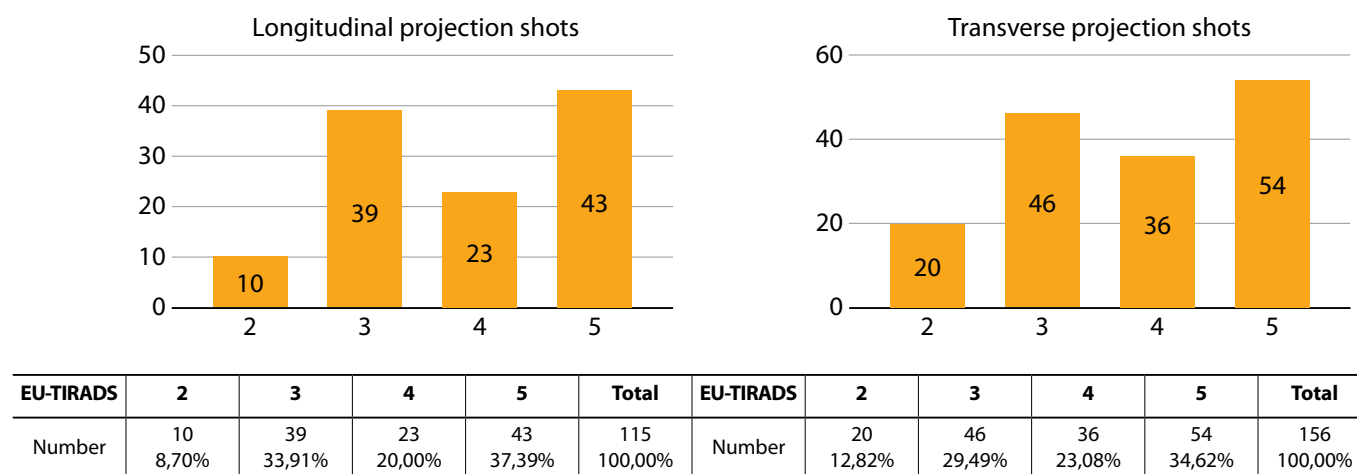
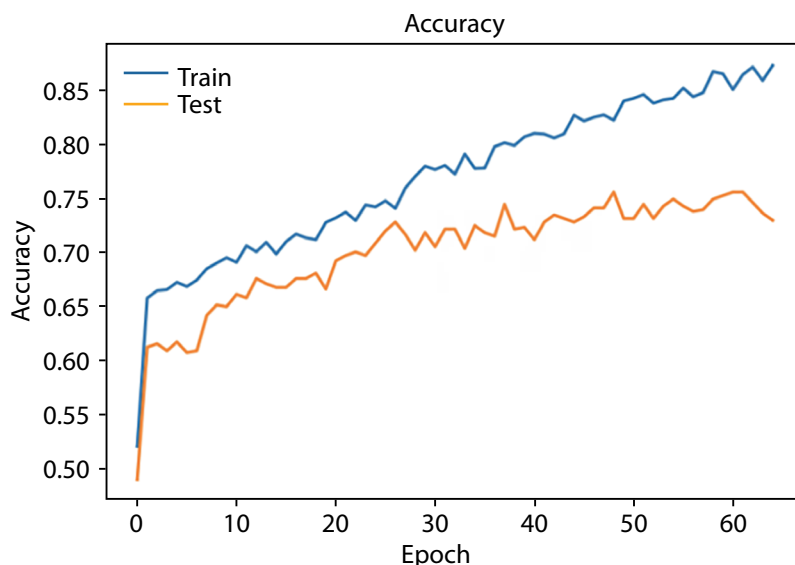


Рисунок 2. Количественная принадлежность узловых образований в имеющемся наборе данных к классам EU-TIRADS.



Лучшие значения метрик классификации на тесте обученных модели ResNet-50 на наборе ImageNet

Модель	epoch	train accuracy	test accuracy	test precision micro	test recall micro	test f1 micro	test precision macro	test recall macro	test f1 macro
ResNet-50	48	0,82	0,76	0,76	0,76	0,76	0,74	0,73	0,73
	61	0,86	0,76	0,76	0,76	0,76	0,74	0,74	0,74

Рисунок 3. График значений метрики accuracy на обучении и тесте и лучшие значения метрик классификации на тесте.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате обучения на датасете из открытых источников модели EfficientNet-B4 с описанными изменениями в архитектуре лучший показатель accuracy на тестовой выборке (76%) был достигнут моделью, обученной с оптимизатором Adam с использованием scheduler для изменения скорости обучения во время обучения на обучающей выборке, к которой применялась сложная аугментация, описанная ранее. Архитектура EfficientNet-B4 была выбрана ввиду относительно небольшого количества параметров, сопоставимого с количеством параметров сети ResNet-50, но при этом довольно высоким показателем accuracy на наборе ImageNet. График значений метрики accuracy на обучении и тесте и лучшие значения метрик классификации на тесте представлены на рисунке 3.

Однако дообучение только последних слоев на имеющемся наборе данных (с большим количеством классов) не привело к повышению значений метрик качества классификации на тесте выше 60%, что можно объяснить вновь небольшим объемом наборов данных для обучения и увеличением количества классов предобученной модели. Далее осуществлялось обучение всех слоев моделей.

Для выявления влияния на обучение характера набора данных (полные изображения или изображения из ROIs) проведено обучение моделей с архитектурой EfficientNet-B4 с внесенными изменениями, на датасете из Интернета из полных изображений без аугментации (M1) и со сложной аугментацией (M2), на датасете из ROIs без аугментации (M3) и со сложной аугментацией (M4). График значений метрики accuracy на тесте обученных моделей представлен на рисунке 4.

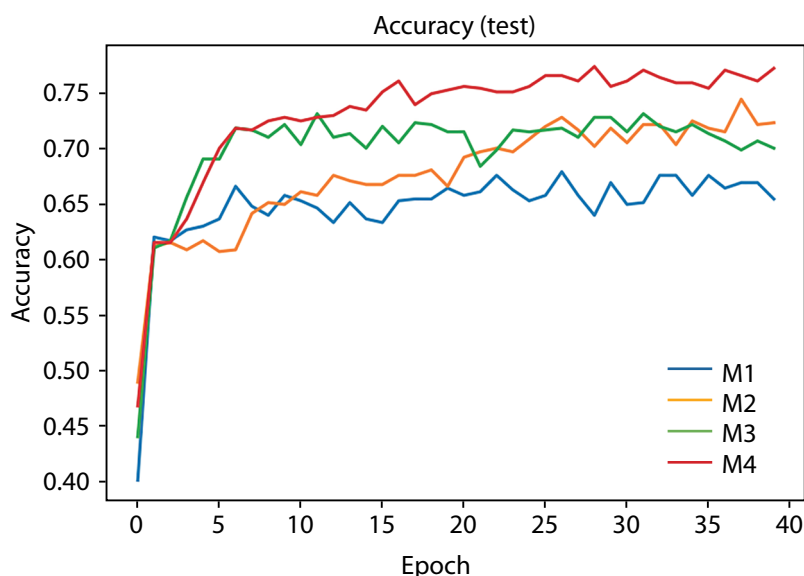


Рисунок 4. График значений метрики accuracy на тесте обученных моделей.

Таблица 1. Лучшие значения метрик классификации на тесте обученных моделей M1-M4.

Модель	epoch	train accuracy	test accuracy	test precision micro	test recall micro	test f1 micro	test precision macro	test recall macro	test f1 macro
M1	42	1	0,68	0,68	0,68	0,68	0,66	0,67	0,67
M2	48	0,82	0,76	0,76	0,76	0,76	0,74	0,73	0,73
	61	0,86	0,76	0,76	0,76	0,76	0,74	0,74	0,74
M3	11	0,94	0,73	0,73	0,73	0,73	0,72	0,71	0,72
M4	28	0,8	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77	0,76	0,76

Лучшие результаты метрик качества классификации на тесте для четырех обученных моделей представлены в таблице 1.

На ROIs и полных изображениях без аугментации модели быстро переобучились: лучший результат на тесте модели, обученной на полных изображениях, accuracy = 68%, модели, обученной на ROIs, accuracy = 73%. Лучший показатель accuracy на тесте модели, обученной на полных изображениях, составил 76%. Лучший показатель accuracy на тесте модели, обученной на ROIs со сложной аугментацией, составил 77%. Таким образом, сложная аугментация набора данных, состоящего из ROIs, обеспечивает более высокие показатели классификации модели.

Для определения модели, способной достичь более высоких показателей классификации и обученной на ROIs имеющегося набора данных малого объема, проведено обучение моделей с архитектурами EfficientNet-B2 (M5), EfficientNet-B4 (M6), EfficientNet-B6 (M7) с внесенными изменениями, описанными ранее. Количество обучаемых параметров сетей: 7,7, 17,6 и 40,7 млн соответственно. График значений метрики accuracy на тесте обученных моделей представлен на рисунке 5.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что более высокие результаты были получены у модели с большим количеством обучаемых параметров из представленных, несмотря на небольшой объем обучающей выборки.

Лучшие результаты метрик качества классификации на тесте для трех обученных моделей представлены в таблице 2.

Можно видеть, что у моделей на тесте были получены довольно близкие результаты классификации, однако модель EfficientNet-B6 с внесенными изменениями в архитектуру, обученная на наборе изображений ROIs малого объема, достигла более высоких показателей — accuracy = 67%.

Влияние увеличения объема набора данных (+25%) на показатели обученной сети можно проследить на рисунке 6 (сеть EfficientNet-B6 с внесенными изменениями). До увеличения набора данных лучший показатель accuracy на тесте был 67%, после увеличения — 71%.

Таким образом, в ходе исследования была проведена работа с сетями классификации изображений, исследованы различные архитектуры, опробованы некоторые способы решения проблемы малого объема данных для обучения, осуществлена оценка влияния аугментации изображений при решении задачи классификации, характера исходного набора данных (полные изображения или изображения из ROIs) и объема обучающей выборки на способности модели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Существенным ограничением при исследовании применимости нейросетевых архитектур для задачи

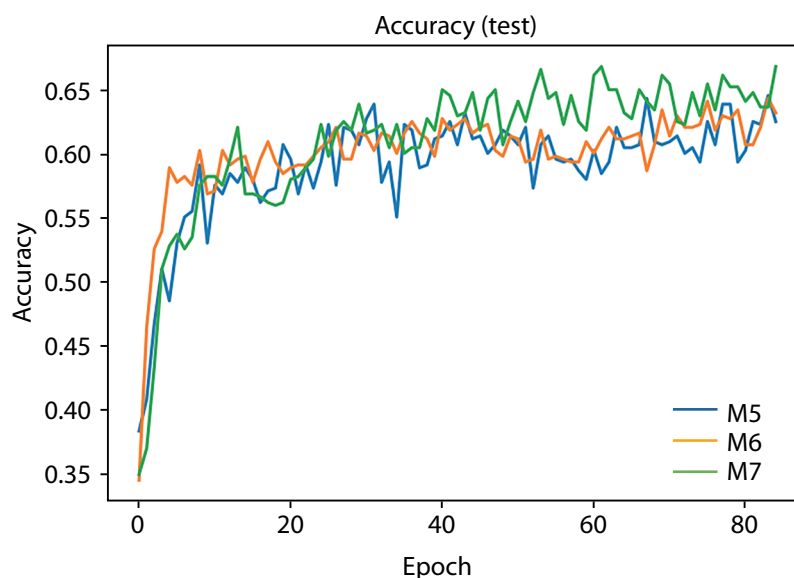


Рисунок 5. График значений метрики accuracy на тесте обученных моделей.

Таблица 2. Лучшие значения метрик классификации на тесте обученных моделей M5-M7

Модель	epoch	train accuracy	test accuracy	test precision micro	test recall micro	test f1 micro	test precision macro	test recall macro	test f1 macro
M5	83	0,95	0,65	0,65	0,65	0,65	0,64	0,63	0,63
M6	83	0,93	0,64	0,64	0,64	0,64	0,64	0,65	0,63
M7	61	0,95	0,67	0,67	0,67	0,67	0,66	0,65	0,65
	84	0,96	0,67	0,67	0,67	0,67	0,65	0,65	0,65

классификации ультразвуковых изображений узловых образований щитовидной железы является недостаточный объем данных для обучения, по этой причине в работе использовался датасет ультразвуковых изображений узловых образований щитовидной железы для решения задач бинарной классификации (злокачественность или доброкачественность) из открытых источников с последующим дообучением на имеющихся данных (с увеличением количества классов до 3). Поэтому для дальнейших исследований необходимо увеличение количества уникальных изображений ультразвукового исследования узловых образований.

Помимо нейросетевых архитектур, для задачи классификации целесообразно использование методов на основе признаков изображений, выделенных вручную (handcrafted-based features extraction methods). Так, в обзоре [23] отмечено, что одновременное использование данных методов вместе с нейросетевыми архитектурами позволяет добиться значения ассюрасу 93%. По этой причине также необходимо изучение применимости методов на основе признаков изображений, выделенных вручную для задачи классификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных экспериментов были исследованы модели классификации и выявлены подходы для работы с медицинскими изображениями ультразвуковых

исследований узловых образований щитовидной железы. Было выяснено, что для повышения качества работы глубоких архитектур необходимо расширять обучающую выборку путем добавления большего количества снимков от различных пациентов и использования методов аугментации. В процессе проведенного предварительного исследования были определены наиболее подходящие нейросетевые архитектуры для классификации ультразвуковых снимков щитовидной железы по системе EU-TIRADS и получены модели с высокими показателями точности как на этапе обучения, так и на этапе тестирования.

Данные результаты создают обширный задел для будущих исследований. В дальнейшем планируется проведение полноценного исследования на расширенной обучающей выборке с применением более разнообразных методов аугментации. Это может привести к еще более улучшенным показателям качества моделей. Кроме того, возможно исследование эффективности применения данных моделей и подходов на других типах медицинских изображений или для других заболеваний.

В целом, основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод, что разработанные модели и выявленные подходы имеют потенциал для улучшения работы с медицинскими изображениями ультразвуковых исследований узловых образований щитовидной железы, а также предоставляют возможности для дальнейших исследований и применения в других областях медицины и для интеграции в медицинские системы.

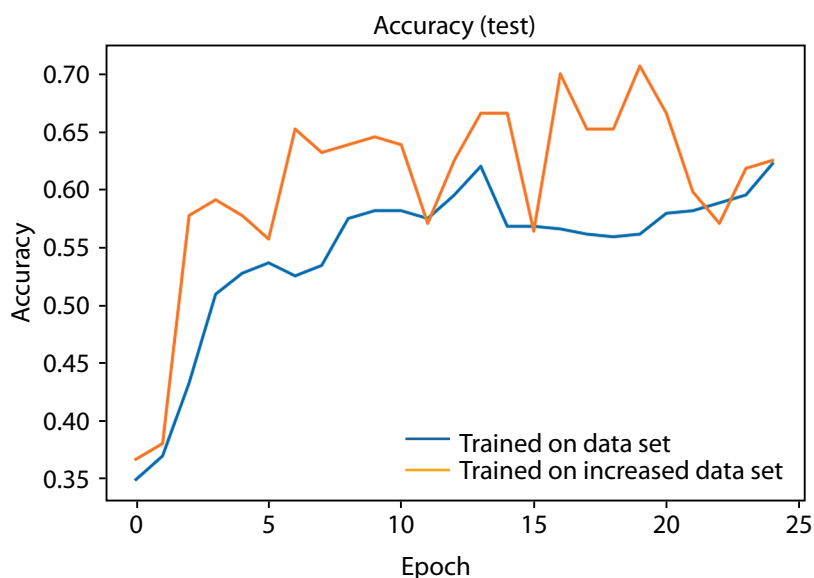


Рисунок 6. График значений метрики ассюрасу на тесте обученных моделей до и после увеличения набора данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи,

получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Источник финансирования. Материал подготовлен по гранту Российского научного фонда в рамках реализации проекта №22-15-00135 «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с использованием возможностей искусственного интеллекта».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Brockwell PJ, Davis RA. *Introduction to time series and forecasting*. New York: Springer; 2016.
2. Aldweesh A, Derhab A, Emam AZ. Deep learning approaches for anomaly-based intrusion detection systems: A survey, taxonomy, and open issues. *Knowledge-Based Syst.* 2020;(189):105124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.knosys.2019.105124>
3. Chen J, You H, Li K. A review of thyroid gland segmentation and thyroid nodule segmentation methods for medical ultrasound images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020;(185):105329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105329>
4. Deng P, Han X, Wei X, Chang L. Automatic classification of thyroid nodules in ultrasound images using a multi-task attention network guided by clinical knowledge. *Comput Biol Med.* 2022;(150):106172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2022.106172>
5. Zhang X, Lee VC, Rong J, et al. Deep convolutional neural networks in thyroid disease detection: A multi-classification comparison by ultrasonography and computed tomography. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;(220):106823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.106823>
6. Sharifi Y, Bakhshali MA, Dehghani T, et al. Deep learning on ultrasound images of thyroid nodules. *Biocybern Biomed Eng.* 2021;41(2):636-655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbe.2021.02.008>
7. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): A user's guide. *Radiology.* 2018;287(1):29-36. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017171240>
8. Redmon J, Divvala S, Girshick R, et al. You only look once: unified, real-time object detection. *Nucl Instruments Methods Phys Res Sect A Accel Spectrometers, Detect Assoc Equip.* 2015 [cited 15.08.2023]. Available from: <http://arxiv.org/abs/1506.02640>
9. Chen LC, Papandreou G, Kokkinos I, et al. Rethinking Atrous Convolution for Semantic Image Segmentation Liang-Chieh. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* 2018 [cited 15.08.2023]. Available from: <http://arxiv.org/abs/1706.05587>
10. Maharana K, Mondal S, Nemade B. A review: Data pre-processing and data augmentation techniques. *Glob Transitions Proc.* 2022;3(1):91-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gltp.2022.04.020>
11. Nalepa J, Marcinkiewicz M, Kawulok M. Data augmentation for brain-tumor segmentation: A review. *Front Comput Neurosci.* 2019;(13). doi: <https://doi.org/10.3389/fncom.2019.00083>
12. Chlap P, Min H, Vandenberg N, et al. A review of medical image data augmentation techniques for deep learning applications. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2021;65(5):545-563. doi: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13261>
13. Hoar D, Lee PQ, Guida A, et al. Combined transfer learning and test-time augmentation improves convolutional neural network-based semantic segmentation of prostate cancer from multi-parametric MR images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021;(210):106375. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106375>
14. Image Test Time Augmentation with PyTorch [Internet]. TTAch [cited 01.03.2023]. Available from: <https://github.com/qubvel/ttach>
15. Documentation of the imgaug library for image augmentation [Internet] [cited 01.03.2023]. Available from: <https://imgaug.readthedocs.io/en/latest/>, free
16. Hussain Z, Gimenez F, Yi D, Rubin D. Differential data augmentation techniques for medical imaging classification tasks. *AMIA . Annu Symp proceedings AMIA Symp.* 2017. P. 979-984.
17. Chen Y, Yang X-H, Wei Z, et al. Generative Adversarial Networks in Medical Image augmentation: A review. *Comput Biol Med.* 2022;144:105382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2022.105382>
18. Shi G, Wang J, Qiang Y, et al. Knowledge-guided synthetic medical image adversarial augmentation for ultrasonography thyroid nodule classification. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020;(196):105611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105611>
19. Neurohive [Internet]. *ResNet (34, 50, 101): «остаточные» CNN для классификации изображений*. Доступно по: <https://neurohive.io/ru/vidy-nejrosetej/resnet-34-50-101/>. Ссылка активна на 01.03.2023.
20. ResNet [Internet]. *PyTorch Documentation* [cited 01.03.2023]. Available from: <https://pytorch.org/vision/stable/models/resnet.html>
21. Tan M, Le Q V. *EfficientNet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks*. In: *36th International Conference on Machine Learning, ICML 2019*; 2019.
22. EfficientNet [Internet]. *PyTorch Documentation* [cited 01.03.2023]. Available from: <https://pytorch.org/vision/stable/models/efficientnet.html>
23. Ludwig M, Ludwig B, Mikula A, et al. The use of artificial intelligence in the diagnosis and classification of thyroid nodules: An update. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):708. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15030708>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Трухин Алексей Андреевич**, к.т.н. [Alexey A. Trukhin, PhD]; адрес: 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, к. 2 [address: 11 bld 2, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>; eLibrary SPIN: 4398-9536; e-mail: alexey.trukhin12@gmail.com

Цыгулева Ксения Владимировна [Kseniya V. Tsyguleva]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0764-8165>; eLibrary SPIN: 9560-4950; e-mail: k151201@yandex.ru

Ложкин Илья Александрович [Ilya A. Lozhkin]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8718-8468>; eLibrary SPIN: 1211-2192; e-mail: ilya.lozhkin@yandex.ru

Королев Денис Вячеславович [Denis V. Korolev]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0952-2944>; eLibrary SPIN: 8581-3976; e-mail: newmancu@gmail.com

Зайцев Константин Сергеевич, д.т.н. [Konstantin S. Zajtsev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-7379>; eLibrary SPIN: 9698-2080; e-mail: KSZajtsev@mephi.ru

Дунаев Максим Евгеньевич [Maxim E. Dunaev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6059-2827>; e-mail: max.dunaev@mail.ru

Захарова Светлана Михайловна, к.м.н. [Svetlana M. Zakharova, MD, PhD]; eLibrary SPIN-код: 9441-4035; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6059-2827>; e-mail: smzakharova@mail.ru

Гармаш Александр Александрович, к.т.н. [**Alexandr A. Garmash**, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1129-7220>;
e-mail: AAGarmash@mephi.ru

Манаев Алмаз Вадимович [**Almaz V. Manaev**]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8035-676X>;
e-mail: a.manaew2016@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [**Ekaterina A. Troshina**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 13.07.2023. Рукопись одобрена: 07.08.2023. Received: 13.07.2023. Accepted: 07.08.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Цыгулева К.В., Ложкин И.А., Королев Д.В., Зайцев К.С., Дунаев М.Е., Гармаш А.А., Манаев А.В., Захарова С.М., Трухин А.А., Трошина Е.А. Исследование применения нейросетевых моделей в классификации узлов щитовидной железы по категориям EU-TIRADS для персонализации ультразвуковой диагностики щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2023. — Т. 19. — № 1. — С. 4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12757>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsyguleva KV, Lozhkin IA, Korolev DV, Zajcev KS, Dunaev ME, Garmash AA, Manaev AV, Zaharova SM, Trukhin AA, Troshina EA. Drug forms of levothyroxine. Investigation of neural network models application in EU-TIRADS thyroid nodules classification for personalization of thyroid gland ultrasound diagnostic. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(1):4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12757>

АССОЦИИИ ГОРМОНОВ ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ, АНТИТЕЛ К ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЕ С МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ СЫВОРОТКИ КРОВИ



© А.А. Серикбаева^{1*}, З.Б. Тауешева¹, Л.В. Щербакова², О.Д. Рымар²

¹Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Исследования, посвященные изучению связи между аутоиммунитетом щитовидной железы и микроэлементами крови (МЭ), продолжаются в разных регионах мира, однако данные часто противоречивы, что и определяет актуальность данного исследования.

ЦЕЛЬ. Выявить ассоциации гормонов тиреоидной функции, антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) с МЭ крови у молодых женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Включены данные обследований 859 женщин в возрасте 18–45 лет, у которых показатель тиреотропного гормона (ТТГ) находился в референсном интервале или выше 3,4 мкМЕ/мл, показатели свободного тироксина (св.Т₄) — в референсном диапазоне. Критерии исключения: наличие менопаузы, декомпенсация хронических заболеваний. Сформированы 2 группы: группа женщин, у которых уровень АТ-ТПО был менее 30 ЕД/мл, обозначена как АТ-ТПО(-), группа женщин с АТ-ТПО более 30 ЕД/мл — как АТ-ТПО(+). Определение ТТГ, св.Т₄, АТ-ТПО в сыворотке крови проведено иммуноферментным методом с применением тест-систем «Тиронд-ИФА-ТТГ, 0,23–3,4 мкМЕ/мл», «Тиронд-ИФА-св.Т₄, 10–23,2 пмоль/л», «Тиронд-ИФА-атТПО <30 ЕД/мл» на роботизированной системе «Эволис». Референсные значения были взяты из инструкции использованных наборов производителя ГК «АлкорБио» (Россия). Измерение концентраций элементов проведено на атомно-абсорбционном спектрометре «МГА-915МД» фирмы «Люмекс» (Россия). Для определения шанса носительства АТ-ТПО проведен логистический регрессионный анализ в серии однофакторных и многофакторных моделей.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровень св.Т₄ был ниже в группе АТ-ТПО(+) по сравнению с АТ-ТПО(-), $p=0,006$; показатели триглицеридов, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы были статистически значимо выше в группе АТ-ТПО(+) по сравнению с АТ-ТПО(-). Курящих женщин больше было в группе АТ-ТПО(-) — 4,1% против 1,3%. Носительство АТ-ТПО ассоциируется со снижением в сыворотке крови эссенциальных МЭ: йода, селена, железа, цинка. При разделении показателей МЭ в крови на тертили было установлено, что в первом тертиле йода, селена и цинка шанс носительства АТ-ТПО был выше по сравнению с третьим тертилем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Обнаруженные ассоциации АТ-ТПО с МЭ свидетельствуют об участии МЭ в аутоиммунных процессах в щитовидной железе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; гормоны тиреоидной функции; микроэлементы; антитела к тиреопероксидазе; молодой возраст; женщины.

ASSOCIATIONS OF THYROID STATUS AND THYROPEROXIDASE ANTIBODIES WITH SERUM TRACE ELEMENTS

© Aygul A. Serikbayeva^{1*}, Zauresh B. Tauesheva¹, Liliya V. Shcherbakova², Oksana D. Rymar²

¹Karaganda Medical University NCJSC, Karaganda, Kazakhstan

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine—Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

BACKGROUND: Studies on the relationship between thyroid autoimmunity and serum trace elements (TE) are ongoing in different parts of the world, however, the data obtained are often contradictory, which determines the relevance of this study.

AIM: The aim of the study was to identify associations between thyroid status and Anti-Thyroid Peroxidase antibodies (TPOAb) with serum TE among young women.

MATERIALS AND METHODS: The study participants were 859 women aged 18–45, whose Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) was in the reference range or above 3.4 μ U/ml and with free Thyroxine (fT₄) in the reference range. The exclusion criteria were the presence of menopause and decompensation of chronic diseases. The participants were subdivided into 2 groups: a group of women with TPOAb less than 30 U/ml, designated as TPOAb(-), and a group of women with TPOAb more than 30 U/ml, designated as TPOAb(+). The detection of TSH, fT₄, and TPOAb in serum was provided by enzyme immunoassay on the Evolis Robotized System using “Thyroid — ELISA- TSH, 0.23–3.4 μ U/ml”, “Thyroid — ELISA free T₄, 10–23.2 pmol/l”, “Thyroid ELISA — TPOAb<30 U/ml” test systems. The reference values were taken from the instructions of

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



the manufacturer Alkor Bio group (Russia). Logistic regression analysis was applied to adjudge associations between TPOAb status and serum trace elements.

RESULTS: The level of fT4 was lower in the AT-TPO (+) group compared to the AT-TPO (-), $p=0.006$; Triglycerides, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase was higher in the AT-TPO (+) group compared to the AT-TPO (-). There were more smoking women in the AT-TPO group (-) 4.1% versus 1.3% in AT-TPO (+). It was found that, after adjusting for likely cofounding factors, participants with antibody positivity had significantly lower concentrations of selenium; zinc, iodine, iron. When serum trace elements levels were analyzed in tertiles, the odds ratios TPOAb positivity of tertile 1 were higher than of tertile 3.

CONCLUSION: The associations between TPOAb and microelements demonstrate their involvement in autoimmune processes in the thyroid gland.

KEYWORDS: thyroid gland; hypothyroidism; trace elements; anti-thyroid autoantibodies; young age; women.

ОБОСНОВАНИЕ

Наиболее часто субклинический гипотиреоз (СГ) развивается вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ). АИТ является распространенным аутоиммунным заболеванием щитовидной железы (ЩЖ). По литературным данным, у женщин, проживающих на территориях Казахской части Приаралья, выявлена высокая частота субклинического гипотиреоза [1]. В эндокринологической практике отсутствуют достаточно четкие серологические критерии, позволяющие осуществлять точную диагностику АИТ ЩЖ. Среди различного рода биомаркеров определенной ценностью обладают традиционные антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [2, 3]. Ранее в рамках международных проектов MONICA (1995 г.) и HAPIEE (2005 г.) у жителей г. Новосибирска в возрастной группе 25–34 лет слабоположительные значения АТ-ТПО определены у 3,5% (1,5% мужчин и 2% женщин); в группе 45–69 лет — у 16% обследованных (3% мужчин и 13% женщин). Положительные значения АТ-ТПО чаще выявляются у женщин, чем у мужчин, и в старшей возрастной группе. Увеличение уровня ТТГ ассоциируется с высоким содержанием АТ-ТПО [4]. Согласно недавнему национальному исследованию, в Китае 14,2% населения имеют положительный результат на антитела к ЩЖ [5]. Этот высокий показатель обусловлен тем, что АИТ — это сложные многофакторные заболевания, в основе которых лежит взаимодействие генетических факторов и триггеров окружающей среды, включая химические элементы [4, 6–8]. Микроэлементы (МЭ) необходимы для синтеза гормонов ЩЖ, йод и селен играют ключевую роль в аутоиммунитете ЩЖ [9–11]. А. Stojasavljević и соавт. сообщили об обратной корреляции между риском АИТ и сывороточным цинком и медью, но о положительной связи с сывороточным марганцем [12]. Тем не менее другое исследование не выявило существенных различий между АИТ и здоровыми людьми в отношении металлов [13]. Воздействие таких металлов, как свинец, имеет тенденцию вызывать заболевания даже при низких уровнях [14]. Аномальное накопление свинца в организме способствует гибели фолликулярных клеток ЩЖ и чрезмерному окислительному стрессу, который является этиологическим фактором АИТ [15]. Кроме того, конкурентная связь между тяжелыми металлами и МЭ легко приводит к дисфункции ЩЖ. Исследования, посвященные изучению связи между аутоиммунитетом ЩЖ и МЭ, продолжаются в разных регионах мира, однако данные часто ограничены недостаточным размером выборки, что и определяет актуальность данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить ассоциации гормонов тиреоидной функции, АТ-ТПО с МЭ сыворотки крови у женщин молодого возраста, проживающих в Казахской части Приаралья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось на территории Казахской части Приаралья Республики Казахстан, начало — I квартал 2014 г., окончание — IV квартал 2016 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследуемые группы включены данные обследований 859 женщин. Критерии включения: возраст 18–45 лет, показатель тиреотропного гормона (ТТГ) — в референсном интервале или выше 3,4 мкМЕ/мл и показатели свободного тироксина (св.Т₄) — в референсном диапазоне, проживание в зоне Приаралья не менее 5 лет, занятость в профессиях с вредностями не выше 2 класса, подписанное информированное согласие на проведение обследования, отсутствие приема ранее препаратов L-тироксина. Критерии исключения: наличие менопаузы, декомпенсация хронических заболеваний.

Способ формирования выборки из исследуемой популяции (или нескольких выборок из нескольких исследуемых популяций)

Исследование проведено на основе репрезентативной выборки из неорганизованной популяции женщин, обследованных в рамках научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья». Номер госрегистрации 0114PK00320, заказчик — Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Были обследованы 2205 женщин репродуктивного возраста от 18 до 49 лет. Из них была сформирована выборка молодых женщин в количестве 859 в возрасте от 18 до 45 лет, соответствующих критериям включения и исключения. Сформированы 2 группы: группа, в которую были включены женщины, у которых уровень АТ-ТПО был менее 30 ЕД/мл, обозначена как АТ-ТПО(-), группа, в которую были включены женщины с уровнем АТ-ТПО более 30 ЕД/мл, обозначена как АТ-ТПО(+).

Дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное однократное одномоментное неконтролируемое исследование.

Методы

Включенным в исследование женщинам проведены клинические обследования: сбор жалоб, анамнеза, антропометрические измерения (рост, вес, объем талии (ОТ), расчет ИМТ), измерение систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), определены показатели ТТГ, св.Т₄, АТ-ТПО, выполнены биохимический анализ крови, гемоглобин и определены МЭ в сыворотке крови. Определение ТТГ, св.Т₄, АТ-ТПО в сыворотке крови проведено иммуноферментным методом с применением тест-систем «Тиронд-ИФА-ТТГ, 0,23–3,4 мкМЕ/мл», «Тиронд-ИФА-св.Т₄, 10–23,2 пмоль/л», «Тиронд-ИФА-атТПО <30 ЕД/мл» на роботизированной системе «Эволис». Референсные значения были взяты из инструкции использованных наборов производителя ГК «АлкорБио» (Россия). Оценку функции ЩЖ проводили с учетом показателей ТТГ, св.Т₄. Диагноз СГ устанавливали на основании повышения уровня ТТГ (выше 3,4 мкМЕ/мл) и св.Т₄ в пределах референсных значений. Измерение концентраций элементов проведено на атомно-абсорбционном спектрометре «МГА-915МД» фирмы «Люмекс» (Россия). Определены показатели МЭ в сыворотке крови. В соответствии с современными принципами классификации элементного состава мы оценили содержание эссенциальных (жизненно необходимых): йода, селена, железа, цинка, меди, хрома, марганца и токсичных МЭ: ртути, свинца, кадмия, мышьяка, никеля. Методики включены в реестр РК.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием пакета программ SPSS (v.13.0). Для оценки характера распределения изучаемых признаков проведен тест Колмогорова–Смирнова: в случае нормального распределения показатели представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение. Показатели с распределением, отличным от нормального, представлены как $Me [25; 75]$, где Me — медиана, $[25; 75]$ — 25 и 75 процентиля. Статистическую значимость различий средних показателей для нормально распределенных признаков при наличии двух групп оценивали по критерию Стьюдента (t); для более чем двух групп — в анализе ANOVA с поправкой Бонферрони; для ненормально распределенных признаков — с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Категориальные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины (n , %). Связи между признаками оценивались путем вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s). С помощью однофакторного ROC-анализа был определен оптимальный порог отсечения уровня эссенциальных МЭ в крови для носительства АТ-ТПО. Качество модели оценивали с помощью площади под кривой (AUC): 0,9–1,0 — отличное, 0,8–0,9 — очень хорошее, 0,7–0,8 — хорошее, 0,6–0,7 — среднее, 0,5–0,6 — неудовлетворительное. Для определения шанса носительства АТ-ТПО проведен логистический регрессионный анализ в серии однофакторных и многофакторных моделей. В качестве зависимой переменной взят дихотомический показатель АТ-ТПО $\geq 30,0$ vs $< 30,0$ Ед/мл. Предварительно отсе-

лектированные в корреляционном анализе ковариаты включены в многофакторные модели как независимые показатели. Уровни МЭ в крови, разделенные на тертили (первый тертиль — токсичных МЭ, где более низкие показатели, и третий тертиль — эссенциальных МЭ, где более высокие показатели, взяты за референс), были включены в одну из моделей. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, очень значимыми — при $p \leq 0,01$, высоко значимыми — при $p \leq 0,0001$.

Статистический анализ проведен в рамках ГЗ, рег. № 122031700094–5.

Этическая экспертиза

Проведение Научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья», номер госрегистрации 0114РК00320, было одобрено этической комиссией по клиническим и экспериментальным исследованиям при Национальном центре гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства здравоохранения РК 26.03.2014г. (выписка из протокола №4). Диссертационное исследование одобрено заседанием Ученого Совета НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН г. Новосибирск 27.12.2016 (протокол № 9).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованные женщины были разделены на 2 группы в зависимости от статуса АТ-ТПО: АТ-ТПО(–) и АТ-ТПО(+), 631 и 228 человек соответственно (табл. 1). Средние значения возраста обследованных — 32,4 года; ИМТ — 24,2 кг/м²; ОТ — 76,2 см; САД — 111,0 и ДАД — 71,4 мм рт.ст.; ЧСС — 78 в минуту. Показатели не различались в группах. Не получено разницы в показателях ТТГ в сыворотке крови, однако уровень св.Т₄ был ниже в группе АТ-ТПО(+) по сравнению с АТ-ТПО(–), $p = 0,006$. Доля повышенного уровня ТТГ $> 3,4$ мкМЕ/мл больше была в группе АТ-ТПО(+) — 28,1% по сравнению с АТ-ТПО(–) — 20,3%, $p = 0,016$. Показатель медианы уровня гемоглобина составил 117,0 г/л [102,0; 131,0], что статистически выше у женщин с АТ-ТПО(–) — 118,0 г/л [103,0; 132,0], чем в группе АТ-ТПО(+) — 112,0 г/л [97,5; 130,0], $p = 0,024$. Для общего холестерина (ОХС) и глюкозы плазмы натощак (ГПН) не было статистически значимых различий между группами с положительными и отрицательными антителами, однако уровни триглицеридов (ТГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) были выше в группе АТ-ТПО(+) по сравнению с АТ-ТПО(–). Курящих женщин больше было в группе АТ-ТПО(–) — 4,1% против 1,3%. Получены различия в содержании МЭ в изучаемых группах. В группе АТ-ТПО(+) отмечены более низкие значения медианы йода, селена, цинка, железа, чем у женщин с АТ-ТПО(–). Из токсичных МЭ определены более низкие значения ртути, кадмия и мышьяка и более высокие — свинца у женщин с АТ-ТПО(+), чем в группе АТ-ТПО(–).

Проведен корреляционный анализ между АТ-ТПО и биохимическими показателями в сыворотке крови у обследованных женщин. Получена статистически значимая отрицательная слабая связь между АТ-ТПО и ГПН ($r_s = -0,137$; $p = 0,001$), мочевиной ($r_s = -0,174$; $p = 0,001$); положительная связь АТ-ТПО с АЛТ ($r_s = 0,136$; $p = 0,001$), АСТ ($r_s = 0,182$; $p = 0,001$), ТГ ($r_s = 0,189$; $p = 0,001$).

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи между показателями АТ-ТПО, св.Т₄, ТТГ и МЭ в сыворотке крови у обследованных женщин (табл. 2). Наибольшее количество ассоциаций выявлено для АТ-ТПО. Получена статистически значимая отрицательная слабая связь между показателями АТ-ТПО и эссенциальных МЭ в крови: йода, селена, железа, цинка; положительная слабая связь с марганцем; отрицательная слабая связь между показателями АТ-ТПО и содержанием токсичных МЭ в крови: кадмия, ртути, мышьяка; положительная слабая связь с концентрациями свинца, никеля. Получена статистически значимая положительная слабая связь

между показателями св.Т₄ и селена, марганца в крови; слабая отрицательная — с ртутью, слабая положительная — со свинцом и никелем. Между показателями ТТГ и ртутью — слабая положительная связь, с марганцем, никелем — слабая отрицательная.

С помощью однофакторного ROC-анализа был определен оптимальный порог отсечения уровня эссенциальных МЭ в крови для носительства АТ-ТПО: для йода — 5,85 мкг/дл (площадь под кривой $0,60 \pm 0,023$; $p < 0,001$) с чувствительностью 63,8% и специфичностью 44,6%; для селена — 63,05 мкг/л (площадь под кривой $0,60 \pm 0,022$; $p = 0,001$) с чувствительностью 57,5% и специфичностью

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели обследованных женщин — носительниц АТ-ТПО

Показатели	Все обследованные	АТ-ТПО(-)	АТ-ТПО(+)	p
N	859	631 (73,5%)	228 (26,5%)	
Возраст, лет	32,4±7,65	32,2±7,67	32,8±7,61	0,318
ТТГ, мкМЕ/мл	2,17 [1,42; 3,25]	2,12 [1,47; 3,18]	2,33 [1,29; 3,73]	0,370
св.Т ₄ , пмоль/л	14,0 [11,94; 16,91]	14,12 [12,13; 17,02]	13,29 [11,39; 16,48]	0,006
АТ-ТПО, ЕД/мл	13,89 [5,02; 13,82]	8,93 [3,24; 16,32]	56,57 [39,31; 157,97]	<0,001
ТТГ>3,4 мкМЕ/мл, n (%)	192 (22,4)	128 (20,3)	64 (28,1)	0,016
ИМТ, кг/м ²	24,2±5,60	24,2±5,86	24,2±4,82	0,896
ОТ, см	76,2±9,98	76,2±10,45	76,3±8,61	0,912
САД, мм рт.ст.	111,0±15,91	110,9±16,20	111,2±15,14	0,808
ДАД, мм рт.ст.	71,4±10,68	71,6±10,90	71,0±10,90	0,497
ЧСС/мин	78,3±10,33	78,0±10,34	79,1±10,31	0,191
Биохимические показатели крови				
ГПН, ммоль/л	4,92±0,831	4,94±0,817	4,86±0,868	0,130
ТГ, ммоль/л	1,10 [0,82; 1,70]	1,08 [0,80; 1,51]	1,20 [0,86; 1,90]	<0,001
ОХС, ммоль/л	4,36±1,06	4,35±1,00	4,38±1,20	0,790
АЛТ, Ед/л	19,2 [15,0; 26,0]	19,0 [15,0; 26,0]	20,0 [15,3; 26,0]	0,310
АСТ, Ед/л	19,4 [14,6; 25,3]	19,0 [14,3; 25,0]	20,6 [15,9; 27,0]	0,003
ЩФ, Ед/л	92,3 [68,5; 134,0]	90,8 [67,0; 127,3]	101,3 [73,4; 147,3]	0,004
Гамма-глутаматтрансфераза, Ед/л	18,5 [14,7; 24,7]	18,3 [14,0; 24,0]	19,0 [15,1; 25,3]	0,073
Билирубин, мкмоль/л	13,0 [9,5; 15,5]	13,0 [8,6; 15,6]	13,0 [10,5; 15,2]	0,242
Креатинин, мкмоль/л	62,4 [55,2; 71,6]	62,0 [56,0; 71,6]	63,0 [53,5; 71,0]	0,498
МЭ сыворотки крови				
Йод, мкг/дл	5,5 [4,3; 7,0]	5,6 [4,6; 7,1]	5,2 [4,0; 6,7]	0,001
Селен, мкг/л	65,0 [54,3; 86,1]	66,0 [57,1; 88,0]	61,0 [49,3; 77,5]	<0,001
Железо, мг/л	331,0 [294,7; 402,0]	344,5 [300,0; 405,0]	318,6 [268,0; 382,6]	<0,001
Цинк, мкг/л	4328,0 [3719,6; 5431,0]	4513,0 [3804,3; 5620,0]	4123,0 [3577,5; 5067,9]	<0,001
Медь, мкг/л	1025,4 [880,0; 1224,1]	1023,0 [884,0; 1215,5]	1038,5 [855,3; 1295,1]	0,437
Хром, мкг/л	1,5 [1,1; 2,1]	1,5 [1,1; 2,1]	1,5 [1,0; 2,1]	0,894
Марганец, мкг/л	5,0 [3,2; 8,3]	4,9 [3,1; 8,2]	5,1 [3,3; 8,9]	0,348
Ртуть, мкг/дл	0,8 [0,5; 1,7]	0,8 [0,5; 2,1]	0,6 [0,5; 1,1]	0,001
Свинец, мкг/дл	4,1 [2,7; 5,4]	4,0 [2,4; 5,3]	4,5 [3,3; 5,6]	<0,001
Кадмий, мкг/дл	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,3; 0,6]	<0,001
Мышьяк, мкг/дл	0,1 [0,05; 0,6]	0,1 [0,06; 0,7]	0,08 [0,05; 0,26]	0,003
Никель, мкг/л	4,9 [3,1; 7,8]	4,9 [2,9; 7,8]	4,9 [3,8; 8,4]	0,071

56,2%; для железа — 325,1 мг/л (площадь под кривой $0,60 \pm 0,022$; $p=0,001$) с чувствительностью 56,6% и специфичностью 56,0%; для цинка — 4405,5 мкг/л (площадь под кривой $0,61 \pm 0,021$; $p=0,001$) с чувствительностью 62,9% и специфичностью 53,5%. Качество оцениваемых моделей (по площади под кривой) можно определить как среднее.

Для определения шанса носительства АТ-ТПО проведен логистический регрессионный анализ в серии однофакторных и многофакторных моделей. В качестве зависимой переменной взят дихотомический показатель АТ-ТПО $\geq 30,0$ vs $<30,0$ МЕ/л, в качестве независимых пе-

ременных в Модели 1 — изучаемый МЭ, в Модели 2 — изучаемый МЭ, возраст, св.Т₄, ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, курение. Получено, что носительство АТ-ТПО ассоциируется со снижением в сыворотке крови эссенциальных МЭ: йода, селена, железа, цинка (табл. 3).

Носительство АТ-ТПО ассоциируется с повышением уровня свинца в сыворотке крови (табл. 4).

При разделении показателей эссенциальных МЭ в крови (йода, селена, цинка, железа) на тертили было установлено, что в первом тертиле шанс носительства АТ-ТПО был выше в 1,5 раза ($p=0,044$); в 1,6 раз ($p=0,033$); в 1,5 раза ($p=0,039$); в 1,5 раза ($p=0,070$)

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между показателями АТ-ТПО, св.Т₄, ТГ и микроэлементов в сыворотке крови у обследованных женщин

Показатель	АТ-ТПО		св.Т ₄		ТГ	
	r	p	r	p	r	p
Йод	-0,121	0,001	0,034	0,333	0,001	0,999
Селен	-0,235	0,001	0,089	0,010	-0,024	0,479
Железо	-0,233	0,001	-0,052	0,135	0,050	0,147
Цинк	-0,271	0,001	0,032	0,356	-0,007	0,831
Медь	0,090	0,009	-0,043	0,215	0,034	0,324
Хром	0,042	0,220	-0,005	0,886	-0,006	0,870
Марганец	0,116	0,001	0,172	0,001	-0,115	0,001
Ртуть	-0,182	0,001	-0,076	0,028	0,085	0,014
Свинец	0,165	0,001	0,077	0,026	0,024	0,484
Кадмий	-0,113	0,001	-0,009	0,791	-0,034	0,319
Мышьяк	-0,175	0,001	0,057	0,099	0,046	0,188
Никель	0,122	0,001	0,167	0,001	-0,094	0,006

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи носительства АТ-ТПО и эссенциальных микроэлементов

АТ-ТПО(+)	Модель 1		Модель 2	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Йод	0,897 (0,824–0,976)	0,011	0,938 (0,860–1,023)	0,149
Селен	0,990 (0,984–0,996)	0,001	0,994 (0,988–0,999)	0,044
Железо	0,997 (0,995–0,999)	0,001	0,998 (0,996–1,000)	0,058
Цинк	0,998 (0,997–0,999)	<0,001	0,998 (0,997–0,999)	0,047
Медь	1,000 (0,999–1,001)	0,168	1,000 (0,999–1,001)	0,410
Хром	1,004 (0,787–1,280)	0,976	0,946 (0,734–1,219)	0,667
Марганец	1,002 (0,983–1,022)	0,833	0,993 (0,972–1,015)	0,517

Примечание: Модель 1 однофакторная; Модель 2 — с учетом возраста, св.Т₄, ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, курения

Таблица 4. Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи носительства АТ-ТПО и токсичных микроэлементов

АТ-ТПО(+)	Модель 1		Модель 2	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Ртуть	0,775 (0,665–0,903)	0,001	0,831 (0,709–0,975)	0,023
Свинец	1,093 (1,027–1,162)	0,005	1,079 (1,011–1,151)	0,021
Кадмий	0,269 (0,128–0,564)	0,001	0,297 (0,137–0,643)	0,002
Мышьяк	0,845 (0,681–1,049)	0,127	1,014 (0,807–1,274)	0,906
Никель	1,027 (0,998–1,056)	0,072	1,012 (0,981–1,044)	0,443

Примечание: Модель 1 — однофакторная; Модель 2 — с учетом возраста, св.Т₄, ТГ, АСТ, ЩФ, ГПН, курения.

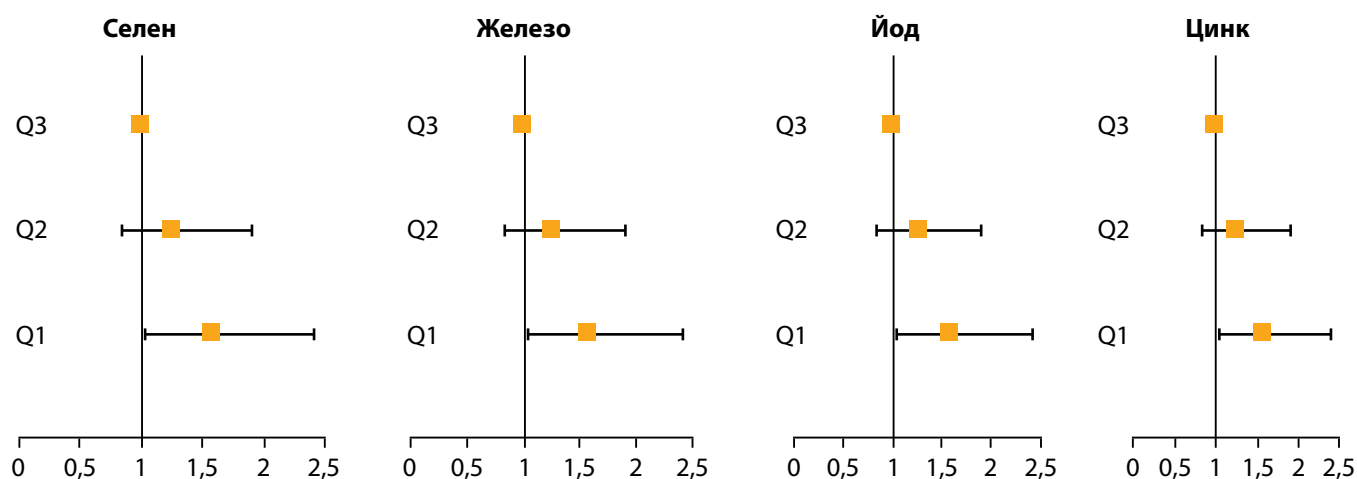


Рисунок 1. Ассоциации носительства АТ-ТПО и эссенциальных микроэлементов. Тертили йода, селена, цинка (логистический регрессионный анализ).

соответственно по сравнению с третьим тертилем (рис. 1).

При разделении показателей свинца в крови на тертили было установлено, что в третьем тертиле, по сравнению с первым, шанс носительства АТ-ТПО был выше в 1,6 раза ($p=0,020$); в третьем тертиле кадмия, по сравнению с первым, шанс носительства АТ-ТПО был ниже на 42% ($p=0,015$).

Нежелательные явления

Не были зарегистрированы ни у одной обследованной.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность выборки обеспечена протоколом научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья».

Резюме основного результата исследования

В разных регионах мира получены немногочисленные научные данные, свидетельствующие, что недостаточное потребление эссенциальных МЭ увеличивает риск АИТ. В настоящем исследовании обнаружены взаимосвязи АТ-ТПО с МЭ. Носительство АТ-ТПО у молодых женщин ассоциировано с более низкими концентрациями селена, цинка, йода, железа и с более высокими концентрациями свинца в крови.

Обсуждение основного результата исследования

Показатели ИМТ, ОТ, САД, ЧСС, ОХС и ГПН не различались в изучаемых группах, что объясняется сопоставимыми значениями ТТГ. Уровень св.Т₄ ниже ($p=0,006$), количество женщин с ТТГ > 3,4 мкМЕ/мл выше ($p=0,016$) в группе АТ-ТПО(+) по сравнению с АТ-ТПО(-), что согласуется с данными литературы. Уровни ТГ, АСТ, ЩФ выше в группе АТ-ТПО(+) по сравнению с АТ-ТПО(-). Курящих женщин больше в группе АТ-ТПО(-). Получены различия в содержании МЭ в изучаемых группах. В группе АТ-ТПО(+) отмечены более низкие значения медианы йода, селена, цинка, железа, чем у женщин с АТ-ТПО(-). С помощью однофакторного ROC-анализа был определен оптимальный порог отсечения уровня эссенциальных МЭ в крови для носительства АТ-ТПО: для йода — 5,85 мкг/дл; селена — 63,05 мкг/л; железа — 325,1 мкг/л; цинка — 4405,5 мкг/л. Полученные в настоящем исследовании показатели в большинстве случаев соответствуют низконор-

мальным значениям данных МЭ в крови, которые представлены в доступной литературе [16].

Таким образом, обнаруженные взаимосвязи АТ-ТПО с более низкими концентрациями селена, цинка, йода, железа и с более высокими концентрациями свинца в крови у молодых женщин свидетельствуют об участии МЭ в аутоиммунных процессах в ЩЖ.

Сопоставление с другими публикациями

В исследовании, проведенном в Китае, Yanshi Ye и соавт. выявили связи следующих МЭ в крови: железа, цинка, меди, марганца между собой и с функцией ЩЖ [17]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования, проведенного в Алжире, где у 220 взрослых также выявили отрицательную связь между уровнем селена и показателями титра АТ-ТПО [18]. Показатели медианной концентрации селена сопоставимы с данными исследования регионов России [16]. В метаанализе Jingyi Luo и соавт. сделали вывод, что дефицит железа отрицательно влияет на функцию ЩЖ, увеличивает шанс носительства АТ-ТПО и субклинического гипотиреоза [19]. Нами также обнаружена взаимосвязь АТ-ТПО с более низкой концентрацией железа. Имеются данные, что дефицит цинка приводит к увеличению титра антител к ткани ЩЖ [20]. Unzile Sur и соавт. представили результаты обследования детей с тиреоидитом Хашимото. Так, в группе исследования выявлен значительно более низкий уровень цинка в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой [21]. Полученные различия, вероятно, могут являться следствием изменения метаболизма цинка или дефектом транспортных цинксодеждающих белков в результате нарушения функции ЩЖ у таких пациентов. Однако возможен и противоположный процесс, когда низкий уровень цинка способствует развитию АИТ [22]. В настоящее время дискутируется влияние патогенности соединений ртути, свинца, кадмия в отношении АИТ [23]. По данным литературы, ртуть оказывает неблагоприятные воздействия на различные системы, зависящие от уровня, продолжительности воздействия и временного интервала. Тем не менее исследования на сегодняшний день не дают четкой причинно-следственной картины того, как ртуть воздействует на тиреоидную систему. Возможно, ртуть действует на стадии окисления и йодирования ТПО, ингибирует активность дейодиназ, которые участвуют в преобразовании Т₄ в Т₃ или в реверсивный Т₃. По данным исследования NHANES 2007–2008 гг., у женщин старше 20 лет ($n=2047$)

получена положительная связь между содержанием ртути в сыворотке крови и АТ-ТГ ($p=0,032$), в отношении АТ-ТПО она была не очевидна. А. Chen и соавт. в вышеуказанном исследовании не выявили связи АТ-ТПО с уровнями ртути в крови и в моче [24]. Наши данные согласуются с результатами исследования SPECT-China 2014 г. (обследованы 5628 взрослых), в котором у женщин уровень свинца и кадмия в крови положительно ассоциирован с АТ-ТПО, выявлены положительные корреляция кадмия с более высоким уровнем ТТГ и гипотиреодным статусом, что может быть обусловлено индукцией аутоиммунного процесса [25]. Эти результаты свидетельствуют о том, что накопление кадмия тесно связано с дисфункцией ЩЖ, и существует различие в метаболических воздействиях в зависимости от пола [26]. По мнению М. Rezaei и соавт., токсические МЭ, такие как свинец, кадмий, могут увеличить риск развития гипотиреоза [27].

Клиническая значимость результатов

Контроль уровней селена, железа, цинка в крови и адекватное добавление этих МЭ в рацион питания могут быть полезными для женщин репродуктивного возраста.

Ограничения исследования

Однократное измерение гормонов (ТТГ, св.Т₄), АТ-ТПО, МЭ в рамках программы.

Направления дальнейших исследований

Целесообразно продолжение изучения элементного статуса для своевременного выявления дефицита эссенциальных МЭ у женщин репродуктивного возраста для своевременной коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные ассоциации АТ-ТПО с МЭ свидетельствуют об участии МЭ в аутоиммунных процессах в ЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья», номер госрегистрации 0114PK00320, заказчик — Министерство здравоохранения Республики Казахстан.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциальных и явных конфликтов (двойственности) интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Участие авторов. Серикбаева А.А., Тауешева З.Б. — сбор, систематизация и обработка материалов, анализ полученных данных, анализ научной литературы по теме исследования, оценка и анализ полученных данных, написание текста рукописи; Рымар О.Д. — окончательная оценка полученных данных, написание и финальное редактирование текста рукописи; Щербакова Л.В. — систематизация электронной базы данных и статистическая обработка материала, написание текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Выражаем благодарность за организацию и содействие в реализации научно-исследовательской работы д.м.н., профессору Досмагамбетовой Раушан Султановне, д.м.н., профессору Турмухамбетовой Анар Акылбековне, за организацию и выполнение определения микроэлементов — д.м.н., профессору Намазбаевой Зулкие Игеновны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tauyesheva Z, Serikbayeva A, Kubayev A, et al. The analysis of women's reproductive health in subclinical hypothyroidism in ecologically unfavorable Kyzylorda region (Kazakhstan). *Biol Med*. 2015;7(1).
2. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., Свиридонова М.А. Тиреоидиты. Методические рекомендации (в помощь практическому врачу) // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — №12. — С. 10-22. [Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, Sviridonova MA Thyroiditis. Guidelines (to help a practitioner). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):10-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.12.190683>
3. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020;19(10):102649. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>
4. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В. Уровни антител к тиреоидной пероксидазе в зависимости от пола и возраста в подборке мужчин и женщин 25–69 лет Новосибирска (эпидемиологическое исследование) // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. — 2009. — Т. 29. — №3. — С. 70-75. [Rymar OD, Mustafina SV, Ragino Yul, Shcherbakova LV. Levels of antibodies to thyroid peroxidase depending on gender and age in a selection of men and women aged 25–69 years in Novosibirsk (epidemiological study). *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2009;29(3):70-75. (In Russ.)].
5. Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: Epidemiological evidence from 31 Provinces of Mainland China. *Thyroid*. 2020;30(4):568-579. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0067>
6. Рымар О.Д., Микитинская А.К., Максимов В.Н., Мустафина С.В. Роль генетических факторов в этиологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // *Сибирский медицинский журнал* (г. Томск). — 2011. — Т. 26. — №4-2. — С. 35-40. [Rymar OD, Mikitinskaya AK, Maksimov VN, Mustafina SV. The role of genetic factors in the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2011;26(4-2):35-40. (In Russ.)].
7. Рымар О.Д., Пьянкова А.К., Максимов В.Н., Мустафина С.В. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2013. — Т. 9. — №4. — С. 39-45. [Rymar OD, Pyankova AK, Maksimov VN, Mustafina SV. Familial cases of autoimmune thyroid disease. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(4):39-45 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20139439-45>
8. Серикбаева А.А., Турмухамбетова А.А., Досмагамбетова Р.С., и др. Комплексная оценка элементного статуса у женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом, проживающих в зонах Приаралья Республики Казахстан // *Медицинский совет*. — 2019. — №21. — С. 260-266. [Serikbayeva AA, Turmukhambetova AA, Dosmagambetova RS, et al. The integrated assessment of elemental status in women of reproductive age with hypothyroidism from the Aral Sea zone of the Republic of Kazakhstan. *Medical Council*. 2019;(21):260-266. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-260-266>
9. Köhrle J. Selenium, iodine and iron-essential trace elements for thyroid hormone synthesis and metabolism. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3393. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24043393>
10. Шабалина Е.А., Фадеев В.В. Эффекты фармакологических доз селена на функцию щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2019. — Т. 15. — №2. — С. 44-54. [Shabalina EA, Fadeyev VV. Effects of selenium in patients with autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(2):44-54. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10299>

11. Wróblewski M, Wróblewska J, Nuskiewicz J, et al. The role of selected trace elements in oxidoreductive homeostasis in patients with thyroid diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4840. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24054840>
12. Stojasavljević A, Rovčanin B, Jagodić J, et al. Alteration of trace elements in multinodular goiter, thyroid adenoma, and thyroid cancer. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(11):4055-4065. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02542-9>
13. Przybylik-Mazurek E, Zagrodzki P, Kuźniarz-Rymarz S, Hubalewska-Dydejczyk A. Thyroid disorders-assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. *Biol Trace Elem Res.* 2011;141(1-3):65-75. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8719-9>
14. Sobhanardakani S, Tayebi L, Hosseini SV. Health risk assessment of arsenic and heavy metals (Cd, Cu, Co, Pb, and Sn) through consumption of caviar of *Acipenser persicus* from Southern Caspian Sea. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(3):2664-2671. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0705-8>
15. Nie X, Chen Y, Chen Y, et al. Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. *Environ Pollut.* 2017;230(5):320-328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.052>
16. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Иоуиси В.А., Никанкина Л.В. Исследование микроэлементов сыворотки крови в сопоставлении со структурно-функциональными характеристиками зоба и носительством антитиреоидных антител в ряде регионов России // *Вопросы питания.* — 2022. — Т. 91. — №6. — С. 85-91. [Troshina EA, Senyushkina ES, Ioutsy VA, Nikankina LV. The study of blood serum trace elements in comparison with the structural and functional characteristics of goiter and the carriage of antithyroid antibodies in some regions of Russia. *Problems of Nutrition.* 2022;91(6):85-91. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-6-85-91>
17. Ye Y, Li Y, Ma Q, et al. Association of multiple blood metals with thyroid function in general adults: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;(14):1134208. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1134208>
18. Maouche N, Meskine D, Alamir B, Koceir EA. Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism [published correction appears in *J Trace Elem Med Biol.* 2016;(34):90]. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;(32):112-121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.07.002>
19. Luo J, Wang X, Yuan L, Guo L. Iron deficiency, a risk factor of thyroid disorders in reproductive-age and pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;(12):629831. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.629831>
20. Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 2020;27(2):184-193. doi: <https://doi.org/10.26444/aaem/112331>
21. Sur U, Erkekoglu P, Bulus AD, Andiran N, Kocer-Gumusel B. Oxidative stress markers, trace elements, and endocrine disrupting chemicals in children with Hashimoto's thyroiditis. *Toxicol Mech Methods.* 2019;29(9):633-643. doi: <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1646367>
22. Jain RB. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol Trace Elem Res.* 2014;159(1-3):87-98. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9992-9>
23. Строев Ю.И., Агафонов П.В., Коровин А.Е., и др. Медицинская география и экология аутоиммунного тиреоидита Хасимото и связанных с ним заболеваний // *Российские биомедицинские исследования.* — 2022. — Т. 7. — №2. — С. 69-91. [Stroev Yul, Agafonov PV, Korovin AE. Medical geography and ecology of autoimmune Hashimoto thyroiditis and related diseases. *Russian Biomedical Research.* 2022;7(2). 69-91. (In Russ.)].
24. Chen A, Kim SS, Chung E, Dietrich KN. Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2008. *Environ Health Perspect.* 2013;121(2):181-186. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1205239>
25. Nie X, Chen Y, Chen Y, et al. Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. *Environ Pollut.* 2017;(230):320-328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.052>
26. Chung SM, Moon JS, Yoon JS, et al. Sex-specific effects of blood cadmium on thyroid hormones and thyroid function status: Korean nationwide cross-sectional study. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;(53):55-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.02.003>
27. Rezaei M, Javadmoosavi SY, Mansouri B, et al. Thyroid dysfunction: how concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(35):35787-35796. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06632-7>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Серикбаева Айгуль Аманбековна, ассистент профессора кафедры [Aigul A. Serikbayeva, MD, assistant professor]; адрес: Казахстан, 100000, Караганда, ул. Гоголя, д. 40 [address: 40 Gogol street, 100000, Karaganda, Kazakhstan]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8852-6597>; eLibrary SPIN: 6447-0540; e-mail: s.aygul@mail.ru

Тауешева Зауреш Бакитжановна, к.м.н., ассистент профессора кафедры [Zauresh B. Tauesheva, MD, PhD, assistant professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5492-0046>; eLibrary SPIN: 6282-5045; e-mail: tauesheva@mail.ru

Щербакowa Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник [Liliya V. Shcherbakova, Senior Researcher]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9270-9188>; eLibrary SPIN: 5849-7040; e-mail: 9584792@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., главный научный сотрудник [Oksana D. Rymar, MD, PhD, Chief Researcher]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4095-0169>; eLibrary SPIN: 8345-9365; e-mail: Orymar23@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена 02.08.2023. Рукопись одобрена: 07.08.2023. Received: 02.08.2023. Accepted: 07.08.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Серикбаева А.А., Тауешева З.Б., Щербакowa Л.В., Рымар О.Д. Ассоциации гормонов тиреоидной функции, антител к тиреопероксидазе с микроэлементами сыворотки крови // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2023. — Т. 19. — № 1. — С. 12-19. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12762>

TO CITE THIS ARTICLE:

Serikbayeva AA, Tauesheva ZB, Shcherbakova LV, Rymar OD. Associations of thyroid status and thyroperoxidase antibodies with serum trace elements. *Clinical and experimental thyroidology.* 2023;19(1):12-19. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12762>

СТРУКТУРНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ УЗЛОВОГО ЗОБА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ЙОДА



© Е.А. Трошина, Н.П. Маколина, Е.А. Колпакова*, П.А. Никифорович, М.П. Исаева, Ф.М. Абдулхабилова, Н.М. Платонова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Диффузный и узловой зоб — наиболее распространенные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) у детей и взрослых, проживающих в регионах с дефицитом йода. Тиреотропный гормон (ТТГ) потенцирует прогрессирующую гипертрофию и гиперплазию тиреоцитов, при этом неравномерная пролиферация клеток ЩЖ приводит к образованию узлов. Дефицит йода, способствующий репликации фолликулярных клеток ЩЖ, также увеличивает вероятность мутаций в гене рецептора ТТГ, что приводит к активации рецептора и автономному функционированию фолликулов.

ЦЕЛЬ. Оценить и описать ультразвуковые и цитологические особенности узловых форм заболеваний ЩЖ в регионах РФ с доказанным дефицитом йода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось в регионах с доказанным дефицитом йода Центрального и Северо-Кавказского федеральных округов. Обследована неорганизованная популяция условно здоровых взрослых добровольцев (средний возраст — 47,5 года), набранных в рамках выездных мероприятий ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с целью скрининга населения РФ на предмет распространенности узловых форм заболеваний ЩЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Полученные результаты указывают на высокую распространенность многоузловой коллоидной зоба в когорте взрослых пациентов, проживающих в условиях хронического дефицита йода. В Чеченской Республике распространенность узловой патологии ЩЖ выявлена в 64,5% (205/318) случаев, в Тульской области — в 40,6% (116/286). В изучаемой выборке результатами цитологического исследования подтверждено наличие коллоидных образований ЩЖ у 97% (60/62) включенных в исследование — получена II категория по Bethesda, у 3% (2/62) пациентов узловые образования имели неопределенную цитологическую характеристику по Bethesda — IV. Распространенность диффузного зоба в изучаемой выборке составила 20,8%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты проведенного исследования указывают на высокую распространенность йододефицитного заболевания ЩЖ — многоузловой коллоидной зоба в регионах с доказанным хроническим дефицитом йода. Широкая распространенность морфологических форм зоба с коллоидным и кистозным компонентами подтверждена результатами цитологического исследования пунктатов узловых образований ЩЖ с различными ультразвуковыми характеристиками по классификации EU-TIRADS. Полученные данные соответствуют официальной статистике, демонстрирующей высокую распространенность нетоксического зоба у взрослых лиц в обследованных регионах, что является важным аргументом, подтверждающим необходимость системной йодной профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йодный дефицит; щитовидная железа; йододефицитные заболевания; диффузный нетоксический зоб; узловой зоб; многоузловой зоб; коллоидный зоб; ультразвуковое исследование; цитологическое исследование; йодированная соль.

STRUCTURAL AND MORPHOLOGIC CHARACTERISTICS OF NODULAR GOITER IN CHRONIC IODINE DEFICIENCY STATUS

© Ekaterina A. Troshina, Natalia P. Makolina, Evgenia A. Kolpakova*, Petr A. Nikiforovich, Maria P. Isaeva, Fatima M. Abdulkhabirova, Nadezhda M. Platonova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

OBJECTIVES. Diffuse and nodular goiter are the most common thyroid gland (thyroid) diseases in children and adults living in iodine-deficient regions. Thyroid hormone potentiates progressive hypertrophy and hyperplasia of thyrocytes, with uneven proliferation of thyroid cells leading to nodule formation. Iodine deficiency, which promotes replication of thyroid follicular cells, also increases the incidence of TSH Receptor mutations, leading to receptor activation and autonomous functioning of follicles.

AIM. To evaluate and describe ultrasound and cytologic thyroid nodes in the regions in Russia with proven iodine deficiency.

MATERIALS AND METHODS. The study was conducted in regions with proven iodine deficiency in the Central and North Caucasian Federal Districts. Population of conditionally healthy adult volunteers (mean age — 47.5 years) was recruited as part of visiting events to screen for the occurrence of thyroid nodes.

RESULTS. The results obtained indicate a high prevalence of multinodular colloid goiter in adult patients living in conditions of chronic iodine deficiency. In the Chechen Republic, the prevalence of nodular thyroid pathology was found in 64.5% (205/318) of cases, and in the Tula region — in 40.6% (116/286). In the studied sample the results of cytologic examination

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



confirmed the presence of colloid thyroid masses in 97% (60/62) — Bethesda category II; in 3% (2/62) of patients nodular masses had Bethesda IV. Diffuse goiter prevalence in the examined population was 20.8%.

CONCLUSIONS. A study indicates a high prevalence of iodine-deficient thyroid disease — multinodular colloid goiter in regions with proven chronic iodine deficiency. The wide prevalence of goiter with colloid and cystic components is confirmed by the cytologic examination with different ultrasound characteristics according to the EU-TIRADS classification. The obtained data correspond to the official statistics demonstrating high prevalence of nontoxic goiter in adults in the examined regions, which is an important argument confirming the need for systemic iodine prophylaxis.

KEYWORDS: *Iodine deficiency; thyroid gland; iodine deficiency diseases; diffuse nontoxic goiter; nodular goiter; multinodular goiter; colloid goiter; ultrasonography; cytologic examination; iodized salt.*

ОБОСНОВАНИЕ

Последствия хронического дефицита йода в питании остаются серьезной проблемой здравоохранения, охватывающей более 2,2 млрд человек во всем мире [1]. Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) — широкий термин, включающий не только заболевания щитовидной железы (ЩЖ) с нарушением ее структуры или функции, но и мультиорганные поражения ввиду хронического дефицита тиреоидных гормонов: от репродуктивных нарушений, neonatalной смертности, развития когнитивных нарушений у детей до специфических заболеваний ЩЖ [2].

Количество стран с адекватным потреблением йода почти удвоилось за последние 20 лет: с 67 в 2003 г. до 118 стран в 2020-м, что во многом было обусловлено введением законодательных актов по ликвидации и профилактике ЙДЗ, регламентирующих использование йодированной соли в питании населения [3–5]. В то же время в России отмечается рост распространенности и заболеваемости ЙДЗ. Так, заболеваемость узловыми формами зоба увеличилась с 70,5 до 103,6 случая на 100 тыс. населения, а ее ежегодный прирост составил 4%. При этом число новых случаев тиреотоксикоза (60–80% которого ассоциировано с многоузловым коллоидным зобом и развитием функциональной автономии узловых образований) — с 8,5 до 15,7 на 100 тыс. населения, ежегодный прирост заболеваемости — 3,4% (Росстат, 2021 г.) [6].

Диффузный и узловый зоб — наиболее распространенные проявления патологии ЩЖ у детей и взрослых, проживающих в регионах с дефицитом йода. Низкое потребление йода приводит к снижению выработки тироксина (Т₄) и трийодтиронина (Т₃), что провоцирует увеличение секреции тиреотропного гормона (ТТГ) по принципу обратной связи. ТТГ потенцирует гипертрофию и гиперплазию клеток ЩЖ, увеличение объема ЩЖ — это компенсаторная реакция на хронический дефицит йода [7]. Неравномерная пролиферация тиреоцитов ЩЖ приводит к образованию узлов, которые могут подвергаться кистозной дегенерации, кровоизлияниям и кальцификации [7]. Дефицит йода, способствующий репликации фолликулярных клеток ЩЖ, также увеличивает вероятность мутаций в гене рецептора ТТГ, что приводит к активации рецептора и автономному росту и функционированию фолликулов [8, 9]. В регионах с легким и умеренным дефицитом йода токсический многоузловой зоб является частой причиной тиреотоксикоза пожилых, что сопряжено с высокими рисками сердечно-сосудистых катастроф в данной группе пациентов [10, 11].

Роль потребления йода в развитии рака щитовидной железы (РЩЖ) до сих пор остается спорной [12]. Сообщается о повышенном риске развития данной патологии

среди населения, проживающего в районах с дефицитом йода, а также о высокой распространенности РЩЖ в районах с эндемическим зобом, но данные работы имеют ряд ограничений [13, 14]. В результате исследований также было выявлено различное распределение гистологических подтипов РЩЖ: фолликулярный и анапластический гистотипы чаще встречались в районах с дефицитом йода, а папиллярный — в районах с нормальной обеспеченностью [13–15]. Системная йодная профилактика смещает распределение гистотипов РЩЖ в сторону менее агрессивных форм, а именно папиллярного РЩЖ, в то время как заболеваемость и распространенность фолликулярного и анапластического РЩЖ снижаются [16–18]. Изменение процентного соотношения гистологических типов РЩЖ на фоне адекватной йодной профилактики может способствовать снижению смертности населения [12, 19].

Данное исследование посвящено изучению структурных и цитологических особенностей заболеваний ЩЖ у взрослого населения в регионах России с доказанным йододефицитом легкой и средней степени тяжести.

ЦЕЛЬ

Оценить распространенность и описать ультразвуковые и цитологические особенности узловых форм заболеваний ЩЖ в регионах РФ с доказанным дефицитом йода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в регионах Центрального (Ясногорский, Арсеньевский, Щекинский районы Тульской области) и Северо-Кавказского (г. Грозный, Надтеречный, Шалинский, Веденский районы Чеченской Республики) федеральных округов. Популяционными исследованиями, проведенными с целью оценки обеспеченности йодом населения (кластерным методом на базе общеобразовательных школ среди детей допубертатного возраста), установлено наличие йодного дефицита легкой степени тяжести в указанных регионах: в 2000 г. в Тульской области медиана концентрации йода в моче (мКЙМ) составила 63,3 мкг/л [20]; в 2022 г. в Чеченской Республике, на основании результатов обследования 921 школьника 8–10 лет, мКЙМ равна 71,3 мкг/л, распространенность диффузного зоба по данным УЗИ ЩЖ детей — 16,4%.

В регионах исследования обследована неорганизованная популяция условно здоровых взрослых добровольцев (средний возраст — 47,5 года), общее количество пациентов — 604.

Таблица 1. Ультразвуковая классификация узловых образований щитовидной железы EU-TIRADS [21]

Категория	Ультразвуковая характеристика	Риск злокачественности, %
1	Отсутствие узлов в ЩЖ	0
2	Анэхогенный/губчатый узел	0
3	Изо- и гиперэхогенный узел округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков	2–4
4	Умеренно гипоэхогенный узел округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков	6–17
5	Узел хотя бы с 1 подозрительным признаком (неправильная форма, нечеткие контуры, микрокальцинаты, выраженная гипоэхогенность, переднезадний размер узла больше его ширины («выше, чем шире»))	26–87

Обследование включало анкетирование, осмотр врача-эндокринолога (пальпация ЩЖ, измерение антропометрических показателей (рост, вес)), ультразвуковое исследование ЩЖ (УЗИ ЩЖ), тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию (ТАБ) узловых образований ЩЖ с последующим цитологическим исследованием (при наличии показаний). Всем включенным в исследование пациентам выполнялась лабораторная оценка функции ЩЖ (определение в сыворотке крови уровня ТТГ, свободных фракций тироксина (св.Т₄) и трийодтиронина (св.Т₃)), определение кальцитонина при наличии узловых образований в ЩЖ.

Образцы сыворотки крови обследуемых переносили в одноразовые пробирки типа Эппендорф, подвергали заморозке при температуре -20–25°C. На базе клинико-диагностической лаборатории ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эн-

докринологии» Минздрава России в сыворотке крови определяли ТТГ, св.Т₄, св.Т₃ с помощью метода хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott). Кальцитонин определялся с помощью тест-системы LIAISON DiaSorin (Италия).

Исследование проводилось в период с 5 по 11 июня 2022 г. в трех районах Тульской области (n=308): Ясногорском, Арсеньевском, Щекинском и с 28 июня по 1 июля 2022 г. в четырех районах Чеченской республики (n=318): Надтеречном, Шалинском, Веденском, а также в г. Грозный.

УЗИ ЩЖ выполнялось по стандартной методике в положении лежа с использованием портативного ультразвукового аппарата LOGIQe (China) с мультислотным линейным датчиком 10–15 МГц. Описание узловых образований ЩЖ проводилось в соответствии со стратификацией риска



Рисунок 1. Узловое образование щитовидной железы с четкими ровными контурами и выраженным анэхогенным компонентом (EU-TIRADS 2).

злокачественности по системе EU-TIRADS (табл. 1). При выявлении узловых образований ЩЖ размерами более 2,0 см, соответствующих критериям TIRADS 3, и узловых образований ЩЖ размерами более 1,0 см, соответствующих критериям TIRADS 4–5, проведены ТАБ под контролем УЗИ и последующее цитологическое исследование пунктатов в соответствии с критериями Bethesda (табл. 2, рис. 3, 4) на базе лаборатории цитологии и патоморфологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. ТАБ также выполнялась при узловых образованиях TIRADS 2 с косметическим дефектом передней поверхности шеи и/или компрессией органов шеи (рис. 1, 2).

Разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России получено 25 марта 2020 г., №5.

Статистический анализ

Данные представлены в виде абсолютных значений и процентов от общего количества.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Чеченская Республика

Всего было обследовано 318 человек. Средний возраст — 47,5 года, доля женщин составила 89,6%. По результатам УЗ-скрининга средний объем ЩЖ составил 11,77 см³ [8,33; 17,72]. Увеличение объема ЩЖ (более 18 см³ у женщин и более 25 см³ у мужчин) выявлено у 20,75% (n=66) обследованных. Распространенность узловой патологии ЩЖ — 64,5% (n= 205). Из 318 человек в Чеченской Республике ТАБ была выполнена 32 (10%) обследуемым. В таблице 3 представлены сводные данные группы пациентов.

9,3% обследованным выполнена лечебно-диагностическая ТАБ узлов ЩЖ диаметром 3–7 см, представленных в основном кистозно-коллоидным компонентом, с целью эвакуации жидкостного компонента и нивелирования косметического дефекта. По данным цитологического заключения узловых образований, получена диагностическая категория — Bethesda I. Учитывая исключительно лечебный характер выполненной манипуляции, полу-

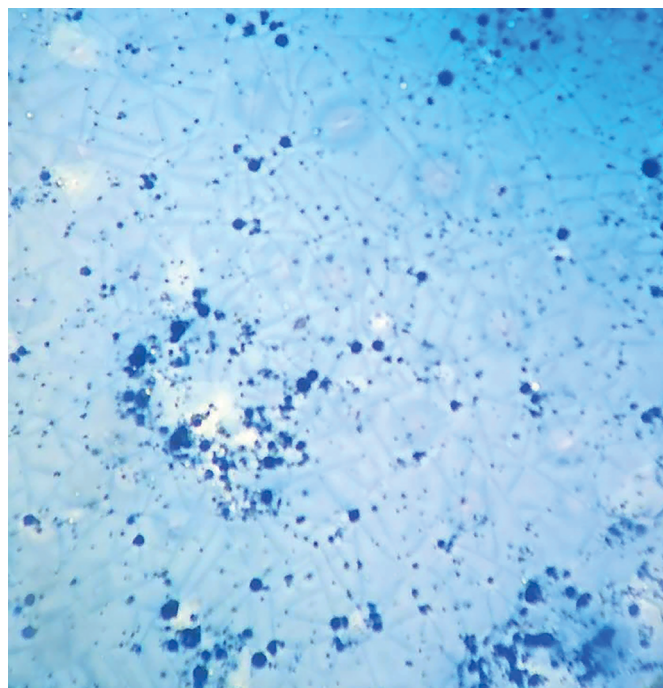


Рисунок 2. Участок анэхогенного узлового образования представлен содержимым кистозной полости с обилием макрофагов и обильным коллоидом, распределенным в виде «сети»; клеток фолликулярного эпителия не обнаружено (Bethesda I), окраска азур-эозин, ×100.

ченные результаты исключены из анализа.

Наличие доброкачественных образований Bethesda II подтверждено у 19 человек (59%), которым было рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение — УЗИ ЩЖ и анализ крови на ТТГ раз в год. Пациентам с категорией Bethesda III была проведена повторная ТАБ с получением цитологического заключения Bethesda II. Двум пациентам с Bethesda IV было рекомендовано проведение планового хирургического лечения в объеме гемитиреоидэктомии.

При лабораторном обследовании данных за нарушение функции ЩЖ или повышение уровня кальцитонина у всех пациентов с узловыми образованиями

Таблица 2. Классификация цитопатологии щитовидной железы Bethesda (TBSRTC) 2017 г. [21]

Категория	Ультразвуковая характеристика	Риск злокачественности, %
I	Неинформативная пункция	5–10
II	Доброкачественное образование (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический аутоиммунный тиреоидит, подострый тиреоидит)	0–3
III	Атипия неопределенного значения/фолликулярные поражения неопределенного значения	10–30
IV	Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию	25–40
V	Подозрение на злокачественную опухоль	50–75
VI	Злокачественная опухоль	97–99

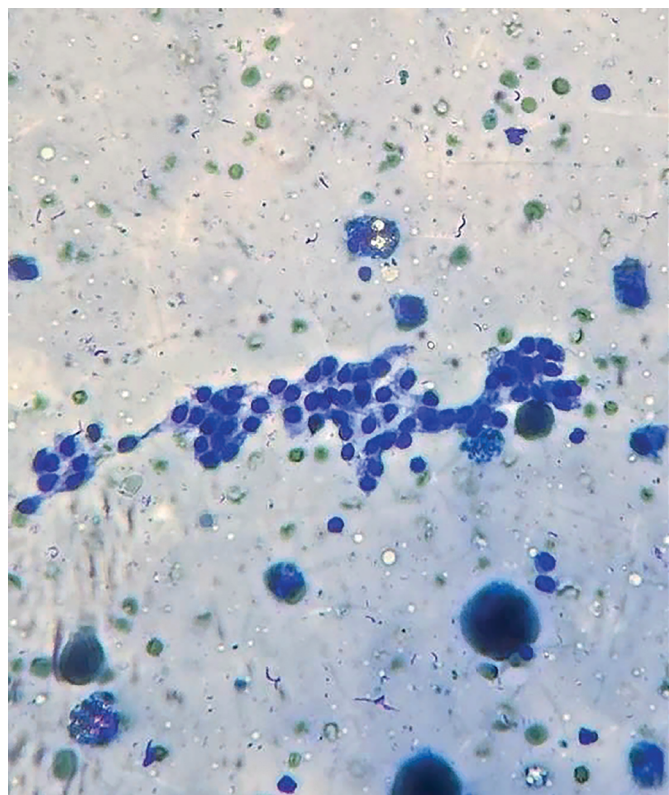


Рисунок 3. Участок узлового коллоидного зоба, представленный группами пролиферирующего фолликулярного эпителия щитовидной железы с дегенеративными изменениями, пунктированного на фоне содержимого кистозной полости (Bethesda II). Окраска азур-эозином, ×100.

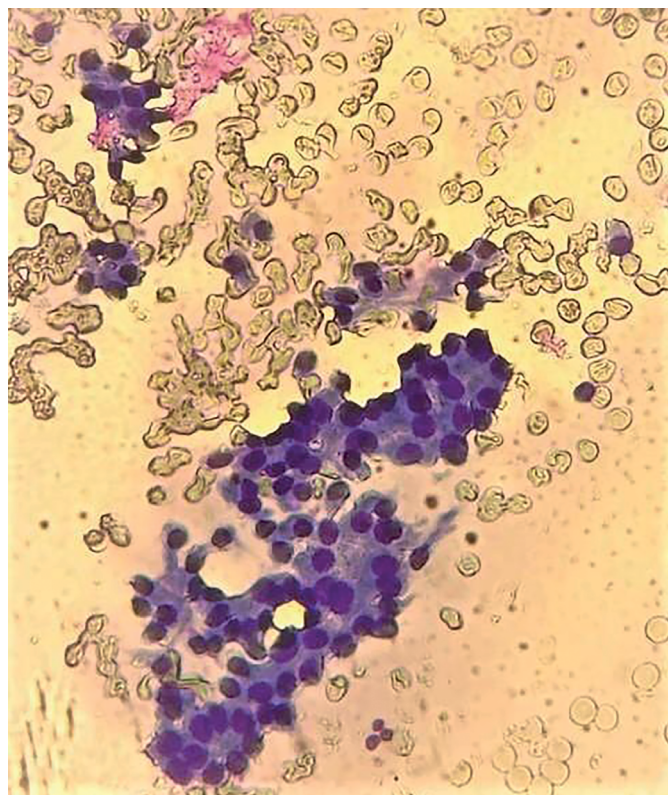


Рисунок 4. Участок узлового коллоидного зоба с аденоматозом, представленный полиморфными группами пролиферирующего фолликулярного эпителия щитовидной железы с дегенеративными изменениями (Bethesda II). Окраска азур-эозином, ×400.

не выявлено.

Тульская область

Всего были обследованы 286 человек. Средний возраст — 47,5 года, доля женщин составила 89,2%. По результатам УЗ-скрининга средний объем ЩЖ составил 10,36 см³ [7,95; 13,66]. Увеличение объема ЩЖ (более 18 см³ у женщин и более 25 см³ у мужчин) выявлено у 11,9% (n=34) обследованных. Распространенность узловой патологии ЩЖ — 40,6% (n=116). Из 286 человек в Тульской области ТАБ была выполнена 10% (30/286) включенным в исследование. Ниже представлены дан-

ные группы пациентов с узловым зобом, которым была выполнена ТАБ (табл. 4).

При цитологическом исследовании пунктатов узловых образований ЩЖ (с различными характеристиками при УЗИ ЩЖ — EU-TIRADS от 3, 4, 5 категорий, процентное соотношение категорий 57, 17, 7% соответственно) в Тульской области подтверждено наличие доброкачественных образований ЩЖ во всех случаях (категория II по Bethesda).

Поскольку наличие коллоидного узлового/многоузлового эутиреоидного зоба без компрессии трахеи более 1/3 либо косметического дефекта не является показанием к проведению хирургического лечения, всем

Таблица 3. Распределение шкал Bethesda и EU-TIRADS у пациентов Чеченской Республики (n=32)

Пункция Категория Bethesda	EU-TIRADS (слева)	EU-TIRADS (справа)
II, N=19 (59%)	3, n=12 (37%)	3, n=16 (50%)
III, N=2 (6,25%)	4, n=3 (9%)	4, n=1 (3,1%)
IV, N=2 (6,25%)	5, n=1 (3,1%)	2, n=15 (49%)

Таблица 4. Распределение данных шкал Bethesda и EU-TIRADS пациентов Тульской области (n=30)

Пункция Категория Bethesda	EU-TIRADS (правая доля)	EU-TIRADS (левая доля)
II, N=30 (100%)	3, n=17 (57%)	3, n=20 (67%)
	4, n=5 (17%)	4, n=1 (3%)
	5, n=2 (7%)	5, n=1 (3%)

Таблица 5. Сопоставление результатов исследования с данными Росстат, 2021

Регион	Обследовано, человек	Нетоксический зоб (все формы)	Из них узловой/многоузловой зоб	Официальная статистика (Росстат, 2021)	
				Заболевания ЩЖ на 1000 нас.	Из них нетоксический зоб (все формы)
Тульская область	286	52,8%	40,6%	21,3% (26 011)	42% (10 898)
Чеченская республика	318	79,9%	64,5%	27% (25 559)	73,6% (18 827)

пациентам было рекомендовано проведение динамического наблюдения.

При лабораторном обследовании данных за нарушение функции ЩЖ или повышение уровня кальция у всех пациентов с узловыми образованиями не выявлено.

Результаты проведенных исследований в обоих регионах в сопоставлении с данными официальной статистической информации (данные Росстат, 2021)

Полученные результаты по распространенности нетоксического зоба в обследованных регионах отражены в таблице 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Исследование проведено по принципу сплошного, выборка представлена неорганизованной популяцией условно здоровых взрослых добровольцев, в связи с чем оценка репрезентативности выборки по отношению к общей популяции невозможна.

Сопоставление с другими публикациями

Основным пусковым механизмом развития зоба в условиях хронического йодного дефицита является снижение концентрации йода в ткани ЩЖ. На сегодняшний день доказано, что йод является не только структурным компонентом тиреоидных гормонов, но и мощным регулятором роста и пролиферации тиреоцитов. Снижение интратиреоидной концентрации йода сопровождается усиленной продукцией факторов роста, активацией ангиогенеза, повышением чувствительности тиреоцитов к ТТГ. Следствием этих процессов являются гипертрофия и гиперплазия тиреоцитов, то есть формирование зоба. Гипертрофия и гиперплазия клеток ЩЖ носят компенсаторный характер и направлены на обеспечение организма тиреоидными гормонами.

Морфологически выделяют две формы зоба — паренхиматозный и коллоидный. Паренхиматозный зоб представлен массой мелких фолликулов, практически не содержащих коллоида. При формировании зоба такого строения гиперплазию тиреоцитов можно рассматривать как механизм успешной адаптации. В условиях недостатка йода повышается захват йода тиреоцитами и изменяется соотношения секретируемых железами Т3 и Т4 в пользу Т3, содержащего на 1 атом йода меньше. Коллоидный зоб состоит из крупных фолликулов, со-

держащих огромное количество коллоида. При формировании такого типа зоба целый ряд механизмов препятствует оптимальной работе ЩЖ. Возникает дисбаланс между синтезом и гидролизом тиреоглобулина, снижается степень йодирования тиреоглобулина. Происходит утечка йода из ЩЖ и снижение синтеза йодтиронинов [22].

Ведущим фактором в формировании зобных изменений ткани ЩЖ является дефицит поступления йода. В условиях йодного дефицита ЩЖ находится под влиянием хронической гиперстимуляции ТТГ, с одной стороны, с другой — снижения интратиреоидного пула йода и синтеза аутокринных ростовых факторов. При продолжительной гиперстимуляции (в течение многих лет) патогенетическое значение начинает приобретать микрогетерогенность тиреоцитов. Так, тиреоциты, которые обладают наивысшей пролиферативной активностью, будут в большей степени, чем остальные, отвечать на стимуляцию и более активно пролиферировать, образуя пулы дочерних клеток с аналогичными свойствами. Спустя годы пул активно пролиферирующих клеток приводит к формированию узлового зоба, который демонстрирует разные степени пролиферации. При проведении пункционной биопсии при узловом зобе получают, как правило, коллоид и тиреоциты. Соотношение этих компонентов характеризует тип зоба: в том случае, если преобладает коллоид, то это коллоидный зоб, а при наличии большего количества тиреоцитов — пролиферирующий коллоидный зоб.

В нашем исследовании выявлено значимое преобладание морфологических форм зоба с выраженным коллоидным и кистозным компонентами в Чеченской республике и Тульской области (62,5 и 30% соответственно). Полученные нами результаты сопоставимы с данными международных исследований, в которых распространенность многоузлового коллоидного зоба в йододефицитных регионах варьирует от 19% до 67% [23–25]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Германии и посвященном изучению особенностей узловых образований ЩЖ, показано, что в подавляющем большинстве случаев в регионах с длительной историей дефицита йода выявляются коллоидные образования ЩЖ (84,4%). Средний размер узлов составляет 26 ± 13 мм, 75% узловых образований характеризовались ровными краями, отсутствием кальцификации, наличием коллоидно-кистозного компонента. Чувствительность (специфичность) солидного состава, гипеохогенности, неправильной или микродольчатой формы, микрокальцинатов для выявления злокачественных узловых форм

ЩЖ составила 81,5 (47,6), 84,7 (51,8), 47,6 (92,2) и 55,0% (81,5%) соответственно [26].

В нашем исследовании выявлена высокая распространенность диффузного зоба (до 20,8%). Аналогичные данные получены в ходе эпидемиологического исследования, проведенного в регионах Италии с доказанным йододефицитом (медианная экскреция йода с мочой — 87 мкг/л). Исследователи выявили диффузный зоб у 42,6% взрослого населения и 7,5% школьников. Интересно, что спустя 8 лет активной работы Федеральной программы по обязательному йодированию соли распространенность диффузного зоба в тех же регионах уменьшилась до 13,8% среди взрослого населения [23]. Согласно результатам исследования, проведенного в Северной Англии — регионе с достаточным потреблением йода, заболеваемость многоузловым зобом составила всего 5,9% [24].

Основной особенностью многоузлового зоба является морфологическая и функциональная гетерогенность ткани ЩЖ, сопряженная с повышенным риском образования соматических мутаций. В том числе возникают и активирующие мутации рецептора ТТГ, приводящие к автономной функции тиреоцитов. С годами, при условии сохраняющегося йодного дефицита, число автономно функционирующих тиреоцитов увеличивается. Фазе клинически явного тиреотоксикоза предшествует фаза компенсированной автономии, когда при гормональном исследовании определяется эутиреоз, что и было показано в проведенном нами исследовании. Однако следует понимать, что со временем или под воздействием провоцирующих факторов происходит «декомпенсация» функциональной автономии с развитием манифестного тиреотоксикоза (многоузловой токсический зоб). Принимая во внимание высокую распространенность узлового зоба как в Тульской области, так и в Чеченской республике, доказанную в нашем исследовании и практически совпадающую с данными официальной статистики, существует высокий риск увеличения случаев тиреотоксикоза в старших возрастных группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования указывают на высокую распространенность ЙДЗ ЩЖ — многоузлового коллоидного зоба в регионах с доказанным хроническим дефицитом йода. Широкая распространенность морфологических форм зоба с коллоидным и кистозным компонентами подтверждена результатами цитологического исследования пунктатов узловых образований ЩЖ с различными ультразвуковыми характеристиками

по классификации EU-TIRADS. Злокачественные образования ЩЖ в выборке проведенного исследования зарегистрированы не были, однако, учитывая имеющиеся литературные данные по высокой распространенности агрессивных гистотипов РЩЖ в условиях хронического дефицита йода, для подтверждения или опровержения теории взаимосвязи низкой йодной обеспеченности и распространенности РЩЖ необходимы дальнейшие исследования.

В ходе проведения исследования не выявлено осложненных форм зобов, требующих хирургического лечения, однако у 9% обследованных визуализировались узловые образования с выраженным кистозным компонентом, что потребовало проведения лечебной ТАБ с целью эвакуации жидкостного компонента. Высокая распространенность диффузного зоба среди обследованных (до 20,8%) свидетельствует в пользу рисков развития потенциально осложненных зобов в будущем.

Полученные данные соответствуют официальной статистике, демонстрирующей высокую распространенность нетоксического зоба у взрослых лиц в обследованных регионах, что является важным аргументом, подтверждающим необходимость системной йодной профилактики

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ Рег. № 22-15-00135 «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта».

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

Участие авторов. Авторы лично консультировали пациентов с проведением соответствующего обследования, организовывали и проводили сбор биологического материала для исследования, внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации. Все авторы выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность пациентам, принявшим участие в исследовании, главным внештатным специалистам эндокринологам Чеченской Республики и Тульской области Исаевой У.С. и Прилепе С.А. за помощь в организации исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- de Benoist B, McLean E, Anderson M, Rogers L, Hetzel 1983.pdf, *Food Nutr Bull.* 2008;29(3):195-202.
- Hetzel B. Iodine Deficiency Disorders (IDD) and their eradication. *Lancet.* 1983;322(8359):1126-1129. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90636-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90636-0)
- Zimmermann MB, Andersson M. Global endocrinology: Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(1):R13-R21. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0171>
- Campanozzi A, Rutigliano I, Macchia PE, et al. Iodine deficiency among Italian children and adolescents assessed through 24-hour urinary iodine excretion. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(4):1080-1087. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy393>
- Aghini-Lombardi F, Vitti P, Antonangeli L, et al. The size of the community rather than its geographical location better defines the risk of iodine deficiency: Results of an extensive survey in Southern Italy. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(5):282-286. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03347103>

6. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 10-19. [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10-19. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12433>
7. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251-1262. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3)
8. Kopp P, Kimura ET, Aeschmann S, et al. Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(1):134-139. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.1.7517946>
9. Tonacchera M. Activating Thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(6):2270-2274. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.85.6.2270>
10. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(1):13-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.013>
11. Aghini Lombardi F, Fiore E, Tonacchera M, et al. The Effect of Voluntary Iodine Prophylaxis in a Small Rural Community: The Pescopagano Survey 15 Years Later. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1031-1039. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2960>
12. Barrea L, Gallo M, Ruggeri RM, et al. Nutritional status and follicular-derived thyroid cancer: An update. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(1):25-59. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1714542>
13. Belfiore A, La Rosa GL, Padova G, et al. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. *Cancer*. 1987;60(12):3096-3102. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19871215\)60:12<3096::AID-CNCR2820601240>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19871215)60:12<3096::AID-CNCR2820601240>3.0.CO;2-V)
14. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, et al. Previous thyroid disease and risk of thyroid cancer in Switzerland. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1991;27(1):85-88. doi: [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(91\)90069-P](https://doi.org/10.1016/0277-5379(91)90069-P)
15. Lind P, Langsteger W, Molnar M, et al. Thyroid Diseases in Iodine Sufficiency. *Thyroid*. 1998;8(12):1179-1183.
16. Farahati J, Geling M, Mäder U, et al. Changing Trends of Incidence and Prognosis of Thyroid Carcinoma in Lower Franconia, Germany, from 1981–1995. *Thyroid*. 2004;14(2):141-147. doi: <https://doi.org/10.1089/105072504322880382>
17. Segovia IG, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in carinthia, Austria: 1984–2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid. *Thyroid*. 2004;14(4):277-286. doi: <https://doi.org/10.1089/105072504323030933>
18. Ruben Harach H, Williams ED. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(6):701-706. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb00538.x>
19. Minelli G, Conti S, Manno V, et al. The Geographical Pattern of Thyroid Cancer Mortality Between 1980 and 2009 in Italy. *Thyroid*. 2013;23(12):1609-1618. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0088>
20. Трошина Е.А. *Диагностика, лечение и мониторинг узловых форм заболеваний щитовидной железы*: Дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2002. 40 с. [Troshina EA. *Diagnostika, lechenie i monitoring uzlovyyh form zabolevaniy shhitovidnoy zhelezy* [dissertation]. Moscow; 2002. 40 p. (In Russ.).]
21. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
22. Трошина Е.А. *Зоб*. — М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2012. 336 с. [Troshina EA. *Zob*. Moscow: ООО Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2012. 336 p. (In Russ.).]
23. Giordano, Barone, Marsico, et al. Endemic goiter and iodine prophylaxis in calabria, a region of Southern Italy: Past and present. *Nutrients*. 2019;11(10):2428. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11102428>
24. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(6):481-493. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x>
25. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 2003;67(3):559-566.
26. Seifert P, Schenke S, Zimny M, et al. Diagnostic Performance of Kwak, EU, ACR, and Korean TIRADS as well as ATA Guidelines for the ultrasound risk stratification of non-autonomously functioning thyroid nodules in a region with long history of iodine deficiency: A German multicenter trial. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4467. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13174467>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Колпакова Евгения Александровна [Evgenia A. Kolpakova, MD]**; адрес: Россия, Москва, 117292, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ulianov str., 117292, Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2283-8958>; eLibrary SPIN: 5040-8628; e-mail: kolpakova.ev@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

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

Никифорович Петр Алексеевич [Petr A. Nikiforovich, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-5050>;
eLibrary SPIN: 7305-5232; e-mail: nikiforovichdoc@gmail.com

Исаева Мария Петровна [Maria P. Isaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9963-6783>;
eLibrary SPIN: 6205-5170; e-mail: isaeva.marya@endocrincentr.ru

Абдулхабилова Фатима Магомедовна, к.м.н. [Fatima M. Abdulkhabirova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>; SPIN: 2462-1115; e-mail: Abdulkhabirova@endocrincentr.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1432-720X>; SPIN: 4053-3033; e-mail: platonova.nadezhda@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена 05.05.2023. Рукопись одобрена: 07.06.2023. Received: 05.05.2023. Accepted: 07.06.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Маколина Н.П., Колпакова Е.А., Никифорович П.А., Исаева М.П., Абдулхабилова Ф.М., Платонова Н.М. Структурные и морфологические характеристики узлового зоба в условиях хронического дефицита йода // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2023. — Т. 19. — № 1. — С. 20-28. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12748>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Makolina NP, Kolpakova EA, Nikiforovich PA, Isaeva MP, Abdulkhabirova FM, Platonova NM. Structural and morphologic characteristics of nodular goiter in chronic iodine deficiency status. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(1):20-28. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12748>

ОСОБЕННОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ КОМПЕНСАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПОТИРЕОЗА
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН© Е.Г. Якубова^{1,2}¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия²ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», Тюмень, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Гипофункция щитовидной железы у женщин на предгравидарном этапе связана с высоким риском врожденного гипотиреоза у детей, вследствие которого страдает нервная система. Несмотря на обязательный прием препаратов калия йодата и гестационный гипотиреоз, что требует назначения левотироксина. У женщин с эпизодической гипофункцией щитовидной железы, связанной с различными факторами, требуется гормональная коррекция. Не всегда рекомендуемая доза является адекватной для достижения целевых показателей тиреотропного гормона (ТТГ). Влияют на достижение целевых показателей тиреотропного гормона различные факторы. Препараты левотироксина натрия различаются по биодоступности. Препараты левотироксина натрия различаются по влиянию внешних факторов и составу наполнителей. Различия в фармакокинетике и фармакодинамике препаратов левотироксина натрия.

ЦЕЛЬ. Оценить зависимость снижения уровня ТТГ у беременных женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Статистический анализ на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмени. В исследование были отобраны беременные женщины с диагностированным гипотиреозом в I триместре беременности. Другие препараты левотироксина натрия не использовались.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Беременные с гипотиреозом (n=54) и субклиническим гипотиреозом (n=26) принимали L-тироксин (L-тироксин) в дозе 50 мкг/сутки. В группе приема пероральных препаратов L-тироксина (n=80) у 41 беременной (51,25%) достигнута целевая концентрация ТТГ (100%). Женщинам, не достигшим целевой концентрации ТТГ, был назначен прием без повышения дозы L-тироксина. Через 1 мес показало, что все беременные достигли целевой концентрации ТТГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Прием L-тироксина в дозе 50 мкг/сутки у беременных женщин с гипотиреозом и субклиническим гипотиреозом приводит к достижению целевой концентрации ТТГ. Прием L-тироксина в дозе 50 мкг/сутки у беременных женщин с гипотиреозом и субклиническим гипотиреозом приводит к достижению целевой концентрации ТТГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

FF

HYPOTHYROIDISM IN PREGNANT WOMEN

...women at the pre-pregnancy stage and during pregnancy is associated with the development of congenital hypothyroidism in children, as a result of which irreversible changes in the nervous system occur. Despite the mandatory use of potassium iodide preparations, pregnant women often develop gestational hypothyroidism, which requires the use of levothyroxine. Many women have episodic hypofunction of the thyroid gland. Hypofunction of the thyroid gland requires hormonal correction. The recommended dose is not always adequate to achieve TSH targets. In addition, various factors affect the achievement of target TSH levels. The bioavailability of levothyroxine sodium preparations differs. The stability of drugs is affected by the composition of fillers from different manufacturers of drugs.

RESULTS. Pregnant women with hypothyroidism (n=54) and subclinical hypothyroidism (n=26) were treated with L-thyroxine (L-thyroxine) 50 µg/day. In the group of oral L-thyroxine (n=80), the target TSH concentration (100%) was achieved in 41 pregnant women (51.25%). Women who did not achieve the target TSH concentration were prescribed L-thyroxine without increasing the dose. After 1 month, all pregnant women achieved the target TSH concentration.

CONCLUSION. The use of L-thyroxine 50 µg/day in pregnant women with hypothyroidism and subclinical hypothyroidism leads to the achievement of the target TSH concentration. The use of L-thyroxine 50 µg/day in pregnant women with hypothyroidism and subclinical hypothyroidism leads to the achievement of the target TSH concentration.

KEYWORDS: L-thyroxine, pregnancy, hypothyroidism, TSH, levothyroxine.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Received: 26.03.2023. Accepted: 31.07.2023.

Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2023;19(1):29-34

doi: <https://doi.org/10.14341/ket12743>

Clinical and experimental thyroidology. 2023;19(1):29-34



RESULTS: Pregnant women with hypothyroidism were divided into two groups according to the method of taking L-thyroxine: oral (n=54) and sublingual (n=22). A month later, TSH normalization was observed in 41 pregnant women in the oral group (76%) and in 22 pregnant women in the sublingual group (100%). Women who did not achieve hypothyroidism compensation were recommended sublingual administration without increasing the dose of L-thyroxine, provided it was no higher than 4.0 mcME / ml. A TSH study a month later showed that all pregnant women achieved compensation.

CONCLUSION: Based on the conducted research, it is shown that the more rational administration of L-thyroxine preparations is sublingual, since there is a slightly alkaline reaction in the oral cavity, which does not affect, like gastric juice.

KEYWORDS: pregnant; hypothyreosis; TSH; levothyroxine.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипофункция щитовидной железы у женщин на предгравидарном этапе и во время беременности связана с высоким риском неблагоприятных исходов для матерей и врожденного гипотиреоза у детей, вследствие которого возникают необратимые изменения нервной системы и снижение когнитивного потенциала в будущем. Гормоны щитовидной железы имеют исключительное важное значение для развития щитовидной железы, слухового анализатора, центральной нервной системы и формирования перспективного интеллекта внутриутробного развития [1, 2].

Распространенность субклинического гипотиреоза в период беременности разных авторов, составляет 20–25% в течение многих лет протекания. Клинический и научный интерес к проблеме гипотиреоза во всех странах, на всех кон-

Дефицит йода является гипотиреоза у беременных. Нарушения развития плода при недостаточном поступлении йода приводит к задержке внутриутробного развития. Натальность плода.

нам и т.д. [14]. В наиболее частом случае гипоталамический гормональный расчётный эффект является

лид
блет-
епарата,
микродозе
лияют на ста-

что препарат L-ти-
дит лактоза, быстрее
равнению с препаратом,
нием фосфата кальция дву-
, содержащий лактозу, за 6 мес
снижение активности действующе-
мерно на 30%, что сопровождалось
и (0,8–5%). При тех же условиях хранения
активности левоти록сина натрия в пре-
ражающем в качестве наполнителя двухоснов-
т кальция, составило 15% [17, 20].

ЦЕЛЬ

Оценить зависимость снижения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) от способа приема левотироксина в популяции беременных женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с 2019 по 2021 гг. на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмени (ПЦ), женского консультативно-диагностического отделения (ЖКДО), главный врач И.И. Кукарская. В исследование включены беременные женщины в возрасте от 19 до 38 лет с диагностированным первичным субклиническим и манифестным гипотиреозом, гестационным и догестационным, в том числе АИТ.

В структуре исследования выделено два этапа. Первый этап включал статистический анализ распространенности гипотиреоза в популяции беременных женщин за 3 года (данные МИАЦ). На втором этапе проведено проспективное когортное исследование методом случайной выборки, в которое были отобраны беременные

женщины с диагностированным первичным субклиническим и манифестным гипотиреозом в I триместре беременности ($n=76$), с $ТТГ \geq 2,5$ мкМЕ/мл и уровнем свободного тироксина ниже или в рамках референсного интервала ($7-20$ нмоль/л, или $0,7-2,0$ мкг/дл), с положительными и отрицательными титрами антител к ТПО; в возрасте от 20 до 38 лет.

Критерии исключения: радиоiodотерапия в анамнезе, вторичный гипотиреоз (т.к. представляет собой патологию гипоталамо-гипофизарной системы, которая исключает возможность отследить динамику ТТГ), несовершеннолетний возраст и старше 40 лет, тяжелые экстрагенитальные заболевания и прием препаратов, способных повлиять на биодоступность левотироксина, наличие психических заболеваний, курение, употребление алкоголя во время беременности.

Всем беременным был назначен L-тироксин «Берлин-Хеми» согласно расчету по массе тела ($1-1,5$ мкг/кг) в стартовых дозах 50, 75 и 100 мкг в соответствии с клиническими рекомендациями. При показателе $ТТГ > 4,0$ мкМЕ/мл расчетная доза — 1,5 мкг/кг; $ТТГ > 2,5$ мкМЕ/мл, но $ТТГ < 4,0$ мкМЕ/мл — 1,0 мкг. Другие препараты левотироксина не использовались с целью исключения искажения результатов, так как разные наполнители в таблетках влияют на биодоступность.

Таблица 1. Распространенность гипотиреоза

Table 1. Prevalence of hypothyroidism

Заболевание	Число беременных, человек	2021	
		Абс. цифры	Расчет на общее кол-во наблюдаемых в ПЦ
Субклинический гипотиреоз	204,6	519	280,1
Манифестный гипотиреоз	10,7	34	18,3
АИТ	38	54	29,1
Неизвестно	0	4	2,2

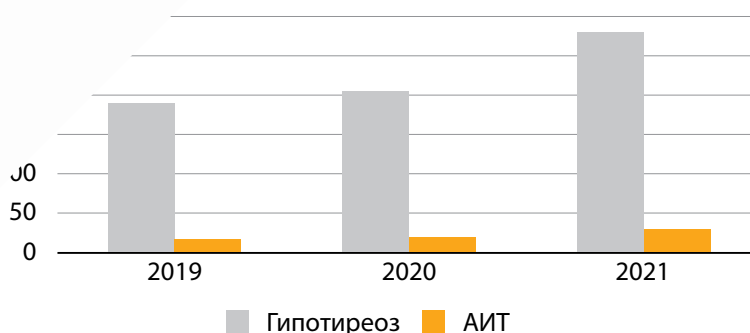


Рисунок 1. Динамика распространенности гипотиреоза и АИТ у беременных за 2019–2021 гг.

Figure 1. Dynamics of the prevalence of hypothyroidism and AIT in pregnant women for 2019–2021

Этический комитет

Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» от 02.06.2023, протокол № 112.

Статистический анализ проведен в «Самарском областном центре ежегодной официальной статистической отчетности», г. Тюмень. Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически значимых различий в уровне заболеваемости по годам не выявлено.

Распространенность манифестного гипотиреоза составила 10,7%.

Распространенность субклинического гипотиреоза составила 204,6%.

Распространенность АИТ составила 38%.

Распространенность недиагностированного гипотиреоза составила 0%.

Распространенность недиагностированного АИТ составила 0%.

Распространенность недиагностированного гипотиреоза составила 0%.

Распространенность недиагностированного АИТ составила 0%.

Распространенность недиагностированного гипотиреоза составила 0%.

Распространенность недиагностированного АИТ составила 0%.

Распространенность недиагностированного гипотиреоза составила 0%.

Распространенность недиагностированного АИТ составила 0%.

Распространенность недиагностированного гипотиреоза составила 0%.

Распространенность недиагностированного АИТ составила 0%.

Распространенность недиагностированного гипотиреоза составила 0%.

Распространенность недиагностированного АИТ составила 0%.

Распространенность недиагностированного гипотиреоза составила 0%.

Распространенность недиагностированного АИТ составила 0%.



согласно инструкции по применению. В исследованной группе беременных с токсикозом рвоту, L-тироксом (n=22), в связи с токсикозом эффективную дозу не удалось подобрать. Возможно, это связано с тем, что препарат не является эффективным средством для лечения токсикоза беременных. В то же время, препарат не оказывает негативного влияния на течение беременности и развитие плода, что делает его безопасным для применения. Таким образом, препарат можно считать эффективным средством для лечения токсикоза беременных.

Через 1
ТТГ. Нор
и менс
В гр
с

рекращения прогрессивного гипотиреоза. Тиреостатики являются антагонистами тиреоидного гормона, антагонистами тиреоидного гонадотропного гормона, антагонистами тиреоидного гормона ТТГ и способны оказывать негативное влияние на функцию щитовидной железы, тем самым поддерживая гипотиреоз. Кроме того, в I триместре беременности под воздействием эстрогенов в печени происходит увеличение синтеза тироксина, связывающего глобулины, что приводит к повышению уровня тироксина в крови. С 7-й недели беременности нарастает уровень тироксина в крови. К 18–20-й неделям беременности плацентарная активность достигает максимального уровня и сохраняется до родов. Работа деiodиназы 3-го типа в плаценте повышает распад тироксина и трийодтиронина, что требует увеличения синтеза тиреоидных гормонов во время беременности [21, 22]. Показатели ТТГ во 2-й половине беременности остаются стабильными при отсутствии других факторов, способных привести к гипотиреозу [4].

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных женщин (80–90%), повышение желудочной секреции пепсина и кислотности желудочного сока в рамках физиологии беременности могут приводить к инактивации или снижению биодоступности препаратов левотироксина натрия при попадании в агрессивную желудочную среду. Причем кислотность желудочного сока может быть переменной в зависимости от состава пищи, приема других фармакологических препаратов, способных стимулировать обкладочные клетки слизистой желудка и других факторов [23].

...лось у бере-
...ти (в сроке ге-
... также были разде-
... свободной выборки:
...ина перорально (n=24)
...ез повышения дозы с ТТГ
...лгвально (n=21). При контроль-
...через 1 мес была достигнута ком-
...еих группах с ТТГ $1,9 \pm 0,8$ мкМЕ/мл,
p=...

П. ...ые гормоны способны подавлять функцию щитовидной железы. В I триместре беременности плацента находится в стадии своего развития, поэтому нарастание уровня ТТГ ожидаемо со II триместра при

На основании проведенного исследования показано, что более рационально назначение препаратов левотироксина натрия сублингвально, поскольку в полости рта слабощелочная реакция, которая не обладает таким разрушительным действием, как желудочный сок. Кроме того, нет необходимости выжидать 30 минут от приема препарата до начала приема пищи. Прием еды может осуществляться по мере того, как таблетка растворилась в полости рта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изложенных наблюдений целесообразно проводить коррекцию гипотиреоза у беременных

женщин левотироксином с рекомендацией сублингвального приема.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие исследования международным критериям ICMJE (автор вел исследование и написал статью).

Источник финансирования
Источником финансирования при подготовке статьи.

Конфликт интересов
Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Носенко А.М., Митрофанова М.Н., Климов Е.С. Влияние субклинического гипотиреоза на организм беременной / В кн.: Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации. — Тюмень: Материалы 51-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых; 2017. С. 137. [Nosenko AM, Mitrofanova MN, Klimov ES. The influence of subclinical hypothyroidism on the pregnant body. In: Actual problems of theoretical, experimental, clinical and pharmacy. Tyumen': Materials of the 51st All-Russian Conference of Students and Young Scientists; 2017. P. 137.]
2. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Subsequent management for thyroid disease and during pregnancy for improving child health. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(12):CD010021. doi: <https://doi.org/10.1002/14712001100210021>
3. Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. и др. Клиническое исследование тиреоидного статуса у беременных с гипотиреозом и тактика ведения. *Вестник Российской ассоциации эндокринологов*. 2022;16(5):70-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vestnik.2022.101616>
4. Батманов Г.С. Гипотиреоз у беременных. *Вестник Российской ассоциации эндокринологов*. 2021;15(1):12-18. (In Russ.).
5. Котова Я.А., Ханнина Е.А. и др. Терапия гипотиреоза беременных в зависимости от типа и срока развития патологии. *Вестник Российской ассоциации эндокринологов*. 2022;18-30-38-45.
6. Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. и др. Клиническое исследование тиреоидного статуса у беременных с гипотиреозом и тактика ведения. *Вестник Российской ассоциации эндокринологов*. 2022;16(5):70-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vestnik.2022.101616>
7. Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. и др. Клиническое исследование тиреоидного статуса у беременных с гипотиреозом и тактика ведения. *Вестник Российской ассоциации эндокринологов*. 2022;16(5):70-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vestnik.2022.101616>
8. Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. и др. Клиническое исследование тиреоидного статуса у беременных с гипотиреозом и тактика ведения. *Вестник Российской ассоциации эндокринологов*. 2022;16(5):70-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vestnik.2022.101616>
9. Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. и др. Клиническое исследование тиреоидного статуса у беременных с гипотиреозом и тактика ведения. *Вестник Российской ассоциации эндокринологов*. 2022;16(5):70-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vestnik.2022.101616>
10. Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. и др. Клиническое исследование тиреоидного статуса у беременных с гипотиреозом и тактика ведения. *Вестник Российской ассоциации эндокринологов*. 2022;16(5):70-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vestnik.2022.101616>
11. Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. и др. Клиническое исследование тиреоидного статуса у беременных с гипотиреозом и тактика ведения. *Вестник Российской ассоциации эндокринологов*. 2022;16(5):70-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vestnik.2022.101616>
12. Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. и др. Клиническое исследование тиреоидного статуса у беременных с гипотиреозом и тактика ведения. *Вестник Российской ассоциации эндокринологов*. 2022;16(5):70-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vestnik.2022.101616>
13. Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. и др. Клиническое исследование тиреоидного статуса у беременных с гипотиреозом и тактика ведения. *Вестник Российской ассоциации эндокринологов*. 2022;16(5):70-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vestnik.2022.101616>
14. Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т. 15. — №1. — С. 12-18. [Manuylova YA, Morgunova TB, Fadeyev VV. Causes of treatment failure in primary hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019.15(1):12-18. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/ket10163>
15. Шишко Е.И., Мохорт Е.Г., Мохорт Т.В. и др. Резистентность к левотироксину натрия // *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. — 2019. — Т. 4. — №68. — С. 24-28. [Shyshko EI, Mokhort EG, Mokhort TV, et al. Resistance to levothyroxine sodium. *Medical business: scientific and practical therapeutic journal*. 2019;4(68):24-28. (In Russ.).]
16. Хабаров С.В. Скрининговое определение тиреотропного гормона в диагностике субклинического гипотиреоза у беременных: версии и контраверсии // *Медицинский алфавит*. — 2020. — №34. — С. 59-65. [Khabarov SV. Screening determination of thyroid stimulating hormone in diagnosis of subclinical hypothyroidism in pregnant women: versions and contraversions. *Medical Alphabet*. 2020;(34):59-65. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-34-59-65>

17. Шепелькевич А.П., Дыдышко Ю.В., Юренин Е.В., и др. Особенности применения синтетических аналогов гормонов щитовидной железы: результаты международного исследования 2020 THESIS среди членов белорусского общественного медицинского объединения «Эндокринология и метаболизм» // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 18-26. [Shepelkevich AP, Dydyshko YV, Yurenin EV, et al. Features of the use of synthetic analogues of thyroid hormones: a 2020 THESIS questionnaire survey of members of the Belarusian public medical association of «Endocrinology and metabolism». *Problems of Endocrinology*. 2022. 68(1):18-26. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl.12828>
18. Таранова А.С. Количественное определение левотироксина натрия в препарате «Эутирокс» / В кн.: *Молодежная наука и современность. Материалы 86 Международной научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 86-летию КГМУ. В 3-х томах*. — Курск; 2021. С. 391-394. [Taranova AS. Quantitative determination of levothyroxine sodium in the preparation «Eutirox». In: *Youth science and modernity. Materials of the 86th International Scientific Conference of Students and Young Scientists dedicated to the 86th anniversary of KSMU*. In 3 vol. Kursk; 2021. P. 391-394. (In Russ.)].
19. Родыгина С.М., Цуркан Ю.А. Оценка изменений показателей гормона ТТГ у женщин, страдающих гипотиреозом во время беременности, до и после препарата эутирокс / В кн.: *Наука и инновации — современные концепции. Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума*. — М.: 2021. С. 89-93. [Rodygina SM, Tsurkan YuA. Assessment of changes in hormone indicators in women suffering from hypothyroidism during pregnancy, before and after the drug eutirox. In: *Science and modern concepts. Collection of scientific articles based on the results of the International Scientific Forum*. Moscow; 2021. P. 89-93. (In Russ.)].
20. Цветкова Е. Сравнение двух алгоритмов назначения левотироксина у беременных женщин с гипотиреозом // *Актуальная эндокринология*. — 2018. — №1. — С. 13-14. [Tsvetkova E. Comparison of two levothyroxine dose titration algorithms in pregnant women with hypothyroidism. *Actual Endocrinology*. 2018;(1):13-14. doi: <https://doi.org/10.18508/endo5756>
21. Демидова Т.Ю., Балутина О.В., Грицкевич Е.И. Сравнение клинических рекомендаций по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных // *Терапия*. — 2018. — Т. 5. — №2. — С. 10-14. [Demidova TY, Balutina OV, Gritzkevich EI. Comparison of clinical recommendations for the diagnosis and treatment of subclinical hypothyroidism in pregnant women. *Therapy*. 2018. 5(2):10-14. doi: <https://doi.org/10.18508/ther.2018.5.2.10-14>
22. Garber JR, Cobin RH, Bernal J, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: American Thyroid Association Task Force on Hypothyroidism. *Thyroid*. 2012;22(12):1322-41. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.22.1322>
23. Hershman JD, Kleinman JC, Garber JR, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: American Thyroid Association Task Force on Hypothyroidism. *Thyroid*. 2012;22(12):1322-41. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.22.1322>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Якубова Елена Георгиевна**
эндокринолог высшей категории,
ул. Одесская, д. 5
e-mail: yakubova@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Руководитель

Исследования

Эндокринология, врач-эндокринолог,
г. Курск, 625023,
e-mail: yakubova@yandex.ru, Orcid.org/0000-0001-7201-600X;

26.03.2023. Accepted: 31.07.2023.

О гипотиреозе у беременных женщин // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2023. — Т. 19(1):29-34. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12743>

hypothyroidism in pregnant women. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(1):29-34. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12743>