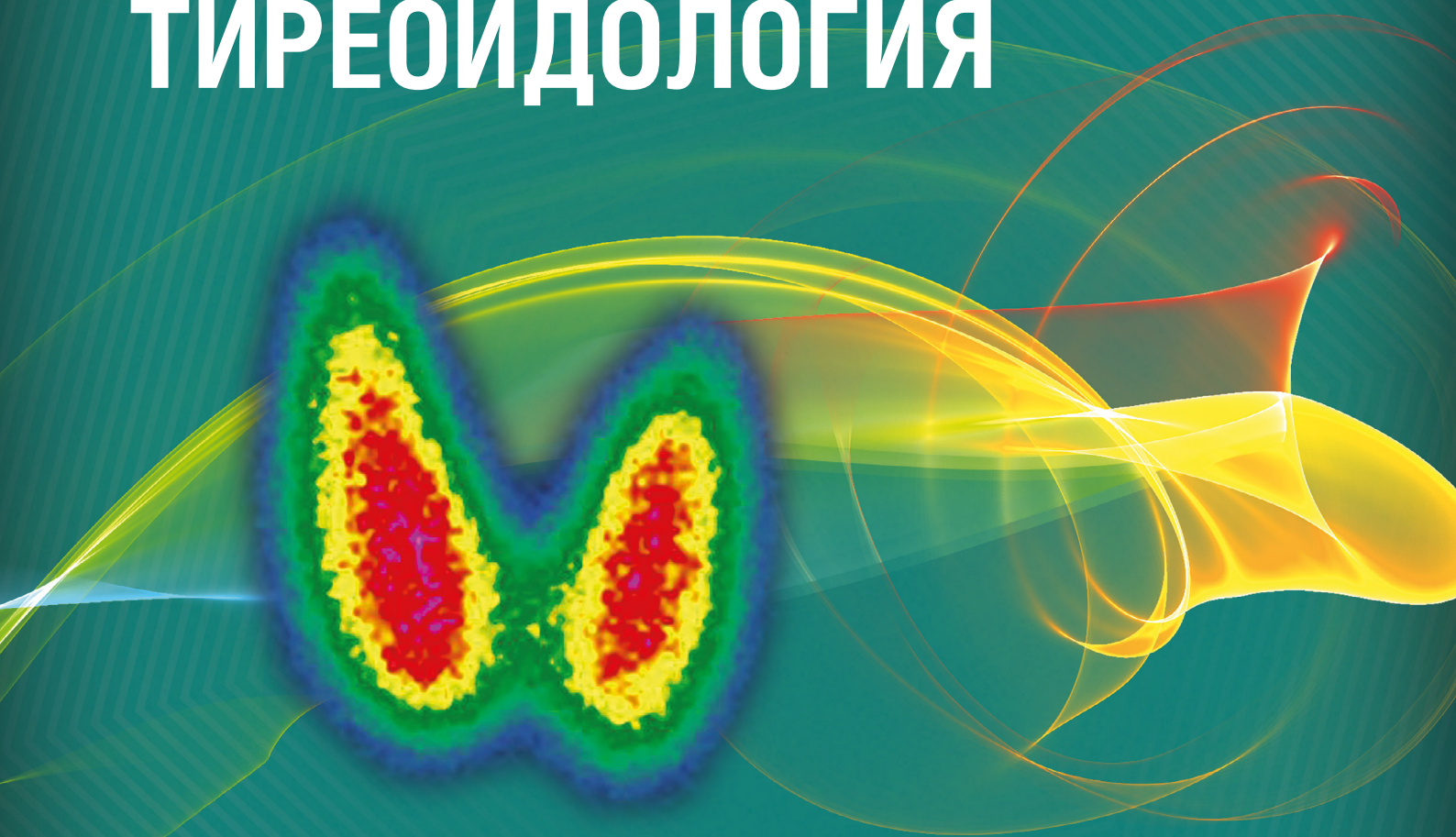


Научно-практический медицинский журнал

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

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ



Clinical and
experimental
thyroidology

TOM 20
2024
№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 тиреоидология

Том 20, №1 Январь-Март 2024

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ

ТРУХИНА Д.А.

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)
КИМ И.В., к.м.н. (Москва)
МАЛИЕВСКИЙ О.А., д.м.н., профессор (Уфа)
МОРГУНОВА Т.Б., к.м.н. (Москва)
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)
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)
ЦОЙ У.А., к.м.н. (С.-Петербург)

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 Н.П. Тарасова

Сдано в набор 20.08.2024 г.
Подписано в печать 23.09.2024 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

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. 20 Issue 1 January-March 2024

**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

TRUKHINA D.A., MD (Moscow, Russia)

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)

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

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

MORGUNOVA T.B., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

PETUNINA N.A., 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)

TSOY U.A., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
А.С. Ермолаева, В.В. Фадеев АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ 2 ТИПА: ФАКТОРЫ ОТСРОЧЕННОГО ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ	4	Ermolaeva A.S., Fadeev V.V. TYPE 2 AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS: FACTORS OF DELAYED RESPONSE TO GLUCOCORTICOID THERAPY	
Е.А. Трошина, С.М. Захарова, К.В. Цыгулева, И.А. Ложкин, Д.В. Королев, А.А. Трухин, К.С. Зайцев, Т.В. Солдатова, А.А. Гармаш ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	15	Troshina E.A., Zakharova S.M., Tsyguleva K.V., Lozhkin I.A., Korolev D.V., Trukhin A.A., Zaytsev K.S., Soldatova T.V., Garmash A.A. APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF THYROID NODULES	
Е.В. Ковалева, Р.Х. Салимханов, А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, А.П. Першина-Милютин, Е.Е. Бибик, А.М. Горбачева, О.К. Викулова, Н.Г. Мокрышева ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА ДАННЫХ ВСЕРОССИЙСКОГО РЕГИСТРА	30	Kovaleva E.V., Salimkhanov R.K., Elfimova A.R., Eremkina A.K., Pershina-Miliutina A.P., Bibik E.E., Gorbacheva A.M., Viku'ova O.K., Mokrysheva N.G. COMPLICATIONS OF CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM ACCORDING TO ANALYSIS DATABASE RUSSIAN REGISTRY	
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS	
Ф.М. Абдулхабилова, Е.В. Бондаренко, М.И. Фадеева, К.А. Комшилова, Л.С. Урусова, Э.Э. Порубаева, А.А. Матросова, Н.Г. Мокрышева СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ КАРЦИНОМ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ НЕТИПИЧНОМ ВЗАИМОРАСПОЛОЖЕНИИ СО ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ	41	Abdulhabirova F.M., Bondarenko E.V., Fadeeva M.I., Komshilova K.A., Urusova L.S., Porubaeva E.E., Matrosova A.A., Mokrysheva N.G. DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF PARATHYROID CARCINOMAS DUE TO ATYPICAL LOCATION WITH THE THYROID GLAND	
С.М. Деунезева, Л.К. Дзеранова, М.А. Перепелова, А.С. Шутова, Е.А. Пигарова, Т.В. Солдатова, Е.В. Бондаренко, Я.В. Дворянчиков, А.А. Михеенков, А.Ю. Абросимов, Е.А. Трошина АМИЛОИДНЫЙ ЗОБ: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ, ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ	49	Deunezhewa S.M., Dzeranova L.K., Perepelova M.A., Shutova A.S., Pigarova E.A., Soldatova T.V., Bondarenko E.V., Dvoryanchikov Y.V., Mikheenkoy A.A., Abrosimov A.U., Troshina E.A. AMYLOID GOITER: DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, CHOICE OF TREATMENT TACTICS	
НАУЧНЫЙ ОБЗОР		REVIEW	
Т.Н. Аксенова, Е.В. Бондаренко, В.А. Иоутси, Ф.М. Абдулхабилова, В.Э. Ванушко, П.В. Белоусов, А.В. Дзодзаева, Н.А. Кициловская, Н.Г. Мокрышева ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БЕЛКОВЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	56	Aksenova T.N., Bondarenko E.V., Ioutsi V.A., Abdulhabirova F.M., Vanushko V.E., Belousov P.V., Dzodzaeva A.V., Kitsilovskaya N.A., Mokrysheva N.G. POTENTIAL PROTEIN MARKERS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THYROID NEOPLASMS	

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ 2 ТИПА: ФАКТОРЫ ОТСРОЧЕННОГО ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ



© А.С. Ермолаева*, В.В. Фадеев

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Глюкокортикоиды являются препаратами первой линии для лечения амиодарон-индуцированного деструктивного тиреоидита. В связи с прогрессированием дисфункции левого желудочка, рецидивами нарушений ритма, увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной когорты пациентов, быстрое восстановление эутиреоза, особенно у лиц пожилого возраста, имеет решающее значение. Однако оно не всегда осуществимо с помощью медикаментозной терапии, поскольку непредсказуемо время достижения эутиреоза в каждом конкретном случае. Выявление факторов, позволяющих спрогнозировать эффективность и длительность терапии глюкокортикоидами, позволит определить верную тактику ведения пациентов.

ЦЕЛЬ. Выявить факторы отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 11 пациентов ретроспективного и 22 пациента проспективного исследований в возрасте от 30 до 80 лет (21 мужчина и 12 женщин) с верифицированным амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа, получивших терапию преднизолоном в стартовой дозе 30 мг/сут. Проанализированы анамнестические, антропометрические данные, результаты лабораторно-инструментальной диагностики. Срок наблюдения пациентов составил от 1 года до 5 лет. Эффективность терапии оценивалась по времени достижения эутиреоза, длительности тиреотоксикоза, частоте повторных волн деструкции и рецидивов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст пациентов составил 57,0 [52,0; 66,0] лет. Через 1 месяц (30 дней) от начала терапии глюкокортикоидами эутиреоз достигнут у 17/33 (51,5%) пациентов, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК1мес}} < 0,001$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК1мес}} < 0,001$. Отсроченное достижение эутиреоза (>30 дней) отмечалось у 48,5% пациентов. Медиана срока достижения эутиреоза составила $72,0 \pm 3,0$ (95% ДИ: 66,1–77,9) дня, среднее время — $86,9 \pm 13,4$ (95% ДИ: 60,6–113,1) дня. Медиана срока длительности тиреотоксикоза — $120,0 \pm 22,1$ (95% ДИ: 76,6–163,4) дня, среднее время — $137,8 \pm 15,6$ (95% ДИ: 107,2–168,4) дня. Уровень свТ4 через 30 дней терапии зависел от интервала «клиническая симптоматика — лабораторное подтверждение» ($R^2=0,120$, $p=0,049$). Время достижения эутиреоза зависело от возраста ($R^2=0,185$; $p=0,013$). Возраст также был предиктором возникновения повторных волн деструкции (ОШ=0,833, 95% ДИ: 0,709–0,978; $R^2=0,428$, $p=0,025$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Возраст пациента является прогностическим фактором для времени достижения эутиреоза при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амиодарон; щитовидная железа; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа; глюкокортикоиды; предикторы.

TYPE 2 AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS: FACTORS OF DELAYED RESPONSE TO GLUCOCORTICOID THERAPY

© Alexandra S. Ermolaeva*, Valentin V. Fadeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

BACKGROUND. Glucocorticoids are first-line drugs for the treatment of amiodarone-induced destructive thyroiditis. Due to the progression of left ventricular dysfunction, recurrence of rhythm disturbances and increased risk of adverse cardiovascular outcomes in this cohort of patients, rapid restoration of euthyroidism, especially in the elderly, is crucial. However, it is not always feasible with the drug therapy, because the time to achieve euthyroidism is unpredictable in each individual case. Identification of factors that allow predicting the efficacy and duration of glucocorticoid therapy will help to determine the correct tactics of patient management.

AIM. To identify factors of delayed response to glucocorticoid therapy in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis.

MATERIALS AND METHODS. The study included 11 retrospective and 22 prospective patients aged 30 to 80 years (21 men and 12 women) with verified type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis, who received prednisolone therapy at a starting dose of 30 mg/day. Anamnestic, anthropometric data, results of laboratory and instrumental diagnostics were analyzed. The follow-up period of patients was 1–5 years. The efficacy of therapy was evaluated by the time to achieve euthyroidism, duration of thyrotoxicosis, frequency of repeated waves of destruction and relapses.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



RESULTS. The average age of the patients was 57.0 [52.0; 66.0] years. After 1 month (30 days) from the start of glucocorticoid therapy, euthyroidism was achieved in 17/33 (51.5%) patients, $p_{\text{Т4ГК-Т4ГК1month}} < 0.001$, $p_{\text{Т3ГК-Т3ГК1month}} < 0.001$. Delayed achievement of euthyroidism (>30 days) was observed in 48.5% of patients. The median time to achieve euthyroidism was 72.0 ± 3.0 (95% CI: 66.1–77.9) days, the average time was 86.9 ± 13.4 (95% CI: 60.6–113.1) days. The median duration of thyrotoxicosis was 120.0 ± 22.1 (95% CI: 76.6–163.4) days, the average time was 137.8 ± 15.6 (95% CI: 107.2–168.4) days. The level of free thyroxine after 30 days of therapy depended on the interval «clinical symptoms — laboratory confirmation» ($R^2=0.120$, $p=0.049$). Time to achieve euthyroidism depended on age ($R^2=0.185$; $p=0.013$). Age was also a predictor of repeated waves of destruction ($OR=0.833$, 95% CI: 0.709–0.978; $R^2=0.428$, $p=0.025$).

CONCLUSION. Age is a predictive factor for the time to achieve euthyroidism in type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis.

KEYWORDS: amiodarone; thyroid; type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis; glucocorticoids; predictors.

ОБОСНОВАНИЕ

Нарушения ритма сердца — одна из причин смертности и инвалидизации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — проблема, не теряющая своей актуальности. По прогнозам, в связи со старением населения во всем мире распространенность ведущей аритмии — фибрилляции предсердий — в ближайшие годы достигнет масштабов эпидемии, абсолютное бремя может увеличиться более чем на 60% к 2050 г. [1–3].

Амиодарон — йодированное производное бензофурана, высоколипофильный препарат с уникальной фармакокинетикой. Является мощным коронарным и периферическим вазодилататором, что обеспечивает безопасное его применение у пациентов с дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофической кардиомиопатией. Широкое применение амиодарона обусловлено отсутствием проаритмического эффекта, возможностью длительного поддержания синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий, при сочетании с бета-адреноблокаторами — снижением частоты аритмической смерти вследствие желудочковых тахикардий у пациентов с сердечной недостаточностью. Кроме того, у лиц с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором его применение является важным дополнением, позволяющим уменьшить количество разрядов дефибриллятора [4–6]. За последние 40 лет амиодарон стал наиболее часто (38–61,8%) назначаемым антиаритмическим средством [7–9]. В связи с широким спектром экстракардиальных нежелательных реакций препарата пациенты нуждаются в тщательном наблюдении со стороны лечащего врача. Зачастую при развитии побочных явлений для успешного лечения необходим междисциплинарный подход [10, 11].

Наиболее сложным видом амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) как по тяжести клинических проявлений, так и возможности дифференциальной диагностики, оптимальной терапевтической тактике, является тиреотоксикоз (АМИТ). Выделяют 2 основных патогенетических типа: АМИТ1 — йод-индуцированный гипертиреоз, возникающий в основном у пациентов с латентной патологией ЩЖ (болезнь Грейвса, функциональная автономия); АМИТ2 — деструктивный тиреоидит. В некоторых случаях у пациентов может быть смешанная/неопределенная форма АМИТ, обусловленная сочетанием патогенетических механизмов АМИТ1 и АМИТ2, что затрудняет постановку диагноза [12–14]. Для АМИТ2 характерен как правило низкий уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ),

отсутствие гиперваскуляризации, по данным цветового доплеровского картирования, низкий захват технеция-99м-пертехнетата ($^{99m}\text{TcO}_4$) или технетрила (^{99m}Tc -sestaMIBI) по результатам скintiграфии [15, 16].

Применение пероральных глюкокортикоидов (ГК) в средних дозах (30–40 мг/сут) при умеренном и тяжелом течении АМИТ2 — вариант терапии первой линии. Несмотря на наличие клинических рекомендаций, подход к лечению широко варьирует, нет единого мнения по расчету стартовой дозы, продолжительности терапии и алгоритму отмены [17, 18]. У трети пациентов медикаментозная коррекция тиреотоксикоза может быть отсроченной [12, 19]. Прогностические факторы длительности тиреотоксикоза на фоне терапии ГК продемонстрированы в единственном проспективном исследовании итальянских коллег: достижение эутиреоза в течение ≤ 30 дней наблюдалось при значении свТ4 менее 50 пг/мл и объеме ЩЖ менее 12 мл/м² [20]. В проведенном нами ретроспективном анализе достоверной корреляции времени достижения эутиреоза с уровнем свТ4 и объемом ЩЖ не выявлено [21]. Запоздалый ответ представляет серьезную проблему у пациентов с нарастанием дисфункции левого желудочка, увеличивая риски неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [22, 23]. Выявление предикторов отсроченного ответа на терапию ГК позволит оперативно определить оптимальную тактику ведения пациента, при необходимости принять своевременное решение о проведении тиреоидэктомии с грамотной предоперационной подготовкой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить факторы отсроченного ответа на терапию ГК у пациентов с АМИТ2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения

Исследование было проведено на базе клиники эндокринологии.

Время исследования

В исследование включены пациенты с АМИТ2, проходившие стационарное лечение с января 2006 по декабрь 2014 гг.

Исследуемые популяции

Применялся сплошной способ формирования изучаемой популяции.

Критериями включения являлись: возраст 18–85 лет, манифестный тиреотоксикоз, отсутствие усиления кровотока при цветовом доплеровском картировании (ЦДК), сниженный захват $^{99m}\text{TcO}_4$ по результатам сцинтиграфии ЩЖ, прием амиодарона не менее 1 месяца или его отмена не более чем за 12 месяцев до развития АмИТ2.

Критериями не включения являлись: прием ГК по основному заболеванию, ангиография с использованием йодсодержащего контрастного вещества в течение последних 6 месяцев, прием препаратов лития, интерферона, интерлейкина-2, моноклональных антител, ингибиторов протеинкиназ, беременность и период лактации, выраженная почечная и печеночная недостаточность, психические расстройства.

Дизайн исследования

В исследование включены 33 пациента с АмИТ2 (11 пациентов ретроспективного исследования [21] и 22 пациента проспективного рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности различных вариантов терапии ГК), получивших терапию преднизолоном в стартовой дозе 30 мг/сут. Снижение дозы преднизолона на 5 мг каждые 7–10 дней до полной отмены осуществлялось после нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов. Срок наблюдения пациентов составил 1–5 лет.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводился анализ анамнестических (суточная доза, длительность приема амиодарона, сопутствующая сердечно-сосудистая патология), антропометрических данных, оценка функционального состояния ЩЖ: определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободных фракций тироксина (свТ4) и трийодтиронина (свТ3), АТ-ТПО, АТ-рТТГ. Инструментальные методы включали УЗИ ЩЖ с ЦДК, сцинтиграфию с $^{99m}\text{TcO}_4$. Медикаментозная терапия осуществлялась преднизолоном в стартовой дозе 30 мг/сут.

Методы

Подтверждением АмИТ2 являлось наличие сниженного уровня ТТГ $<0,4$ мЕд/л, превышение значений свТ4 $>23,2$ пмоль/л, референсный или свТ3 $>6,5$ пмоль/л в сыворотке крови, отсутствие усиления кровотока при доплерографии, низкий захват технеция-99м-пертехната ($^{99m}\text{TcO}_4$) по результатам сцинтиграфии щитовидной железы ($<1\%$).

Уровни ТТГ (референс 0,4–4,0 мМЕ/мл), свТ4 (референс 11,5–23,2 пмоль/л) определялись иммунохемилюминесцентным методом (набор Immulite (США)); свТ3 — иммунохемилюминесцентным методом (набор Bayer-ACS:180 (Германия), референс 3,5–6,5 пмоль/л); АТ-ТПО — иммуноферментным методом (набор «Хема-Медика» (Россия), референс 0–60 МЕ/мл); АТ-рТТГ — радиорецепторным методом (набор «CIS Bio International» (Франция), референс 0–1 МЕ/л). УЗИ ЩЖ выполнялось на аппарате Voluson 730 Pro (General Electric, США). Сцинтиграфия ЩЖ с $^{99m}\text{TcO}_4$ — с помощью вращающейся гамма-камеры GE 400T (General Electric, Бостон, Массачусетс, США). Для вычисления площади поверхности тела использовалась формула Мостеллера:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{(\text{рост (см)} \times \text{вес (кг)}) / 3600}.$$

Скорректированный объем ЩЖ представлял собой соотношение объема ЩЖ, полученного по данным УЗИ, к площади поверхности тела (референс 3,5–13 мл/м² [19]). Эффективность терапии оценивалась по времени достижения эутиреоза, длительности тиреотоксикоза, дополнительно оценивалась частота повторных волн деструкции и рецидивов тиреотоксикоза.

Ремиссия АмИТ2 подразумевала достижение эутиреоза — нормализации сывороточных уровней свТ4, свТ3 (подтверждалась дважды при снижении ГК и дважды после отмены с интервалом в 1 месяц) с последующим восстановлением референсного значения ТТГ $>0,4$ мЕд/л (через 1 и 3 месяца после отмены ГК, в дальнейшем — с интервалом 3 месяца в течение года). Повторная волна деструкции регистрировалась при повышении уровня тиреоидных гормонов после предшествующей лабораторно подтвержденной тенденции к их снижению на фоне неизменного приема стартовой дозы преднизолона. Рецидивом считалось превышение референсного уровня тиреоидных гормонов на фоне снижения дозы преднизолона или после его отмены.

Статистический анализ

Нормальность распределения количественных данных оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка и по величине асимметрии и эксцесса. Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы, интерквартильного диапазона (Me [Q1; Q3]), для категориальных переменных — в процентах. Определение статистической значимости различий между группами для количественных данных проводилось с использованием критерия Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони. Анализ номинальных данных производился с помощью точного критерия Фишера. Для оценки изменений количественных показателей в связанных выборках использовался критерий Фридмана с последующим post-hoc анализом с поправкой на множественность сравнений. Для выявления связи переменных применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, зависимости — линейный и логистический регрессионный анализ. Для оценки влияния факторов на выживаемость (время достижения эутиреоза на фоне терапии ГК, длительность тиреотоксикоза) — метод Каплана-Мейера с использованием лог-ранк критерия Манталя-Кокса. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Статистический анализ данных осуществлен при помощи пакета статистических программ SPSS v. 26 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании комитета по этике при ассоциации медфармвузов при ПМГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №10-08 от 11 декабря 2008 г.). Информированные согласия на участие в исследовании были подписаны 22 пациентами проспективного исследования, информация по 11 пациентам ретроспективного исследования получена из историй болезней и амбулаторных карт.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 33 пациента с АмИТ2: 21 мужчина (63,6%) и 12 женщин (36,4%).

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. В полученной выборке соотношение мужчин и женщин составило 1,75:1. Декомпенсация сердечно-сосудистой патологии наблюдалась у 12 (36,4%) человек. У мужчин отмечалась большая частота выраженной левожелудочковой недостаточности. Немедикаментозное восста-

новление сердечного ритма в анамнезе проводилось у 14 (42,4%) человек: электрическая кардиоверсия — 6 (18,2%), радиочастотная абляция — 4 (12,1%), имплантация искусственного водителя ритма — 4 (12,1%). Виды нарушений ритма при назначении амиодарона представлены на рис. 1. Среди клинических проявлений АмИТ2 ведущими являлись: рецидивы аритмии — 32 (97,0%), общая слабость — 28 (84,8%), одышка — 21 (63,6%). Гипергидроз — 13 (39,4%), тремор рук — 10 (30,3%) и снижение веса — 9 (27,3%) наблюдались у трети пациентов.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Показатель	Все пациенты	Мужчины	Женщины	P _{м-ж} -value
Число пациентов, n (%)	33 (100)	21 (63,6)	12 (36,4)	
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	57,0 [52,0; 66,0]	57,0 [52,0; 67,0]	62,5 [54,0; 66,0]	0,618
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	26,0 [22,8; 29,2]	26,1 [24,4; 29,5]	25,9 [22,6; 28,5]	0,492
ППТ, м ² , Ме [Q1; Q3]	2,0 [1,8; 2,1]	2,0 [1,9; 2,2]	1,8 [1,8; 1,9]	0,006*
СКФ _{СКД-EPH} , мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1; Q3]	76,2 [65,0; 86,7]	74,6 [70,0; 85,0]	79,1 [56,8; 91,8]	0,839
СД2, n (%)	3 (9,1)	2 (9,5)	1 (8,3)	1,000
Стенокардия II, III ФК, n (%)	14 (39,4)	8 (38,1)	5 (41,7)	0,670
Инфаркт миокарда, n (%)	7 (21,2)	6 (28,6)	1 (8,3)	0,223
Инсульт, n (%)	5 (15,2)	3 (14,3)	2 (16,7)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (78,8)	17 (81,0)	9 (75,0)	0,686
НПС, n (%):				
- предсердные	20 (60,6)	11 (52,4)	9 (75,0)	0,434
- желудочковые	4 (15,2)	4 (19,0)	1 (8,3)	
- комбинированные	6 (24,2)	6 (28,6)	2 (16,7)	
ХСН II, III ФК NYHA, n (%)	18 (54,5)	13 (61,9)	2 (16,7)	0,027*
ФВЛЖ, %, Ме [Q1; Q3]	56,0 [43,0–64,0]	52,0 [38,0–62,0]	57,0 [50,0–65,5]	0,152
ХСН _{ФВЛЖ} , n (%):				
- с сохраненной	9 (27,3)	5 (23,8)	4 (33,3)	0,032*
- с промежуточной	5 (15,2)	3 (14,3)	2 (16,7)	
- с низкой	7 (21,2)	7 (33,3)	0 (0,0)	
Миокардит, n (%)	3 (9,1)	1 (4,8)	2 (16,7)	0,538
ДКМП, n (%)	5 (15,6)	4 (19,0)	1 (8,3)	0,630
Порок сердца, n (%)	4 (12,1)	2 (9,5)	2 (16,7)	0,610
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	26,0 [22,8; 29,2]	26,1 [24,4; 29,5]	25,9 [22,6; 28,5]	0,492
Суточная доза Ам, мг, Ме [Q1; Q3]	200 [200; 200]	200 [200; 200]	200 [200; 300]	0,699
Кумулятивная доза Ам, г, Ме [Q1; Q3]	151,2 [107,8; 201,6]	147,0 [110,6; 179,2]	191,8 [68,6; 288,4]	0,427
Длительность приема Ам, недели, Ме [Q1; Q3]	105,0 [74,0; 130,0]	104,0 [77,0; 110,0]	129,0 [36,0; 148,0]	0,449
Отмена Ам (до/при АмИТ2)	6 (18,2)/25 (75,8)	5 (23,8)/14 (66,7)	1 (8,3)/11 (91,7)	0,249
Время АмИТ2 от начала приема Ам, недели, Ме [Q1; Q3]	111,0 [79,0; 142,0]	106,0 [92,0; 141,0]	129,0 [39,0; 148,0]	0,868
Время АмИТ2 от отмены Ам, недели, Ме [Q1; Q3]	33,0 [26,0; 35,0] (n=5)	34,0 [24,0; 56,5] (n=4)	26,0 (n=1)	0,800
ТТГ, мкМЕ/мл, Ме [Q1; Q3]	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,04]	0,131

Продолжение таблицы 1

Показатель	Все пациенты	Мужчины	Женщины	P _{м-ж} -value
свТ4 _{манифест} пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	39,2 [30,5; 58,4]	40,1 [33,5; 58,4]	33,1 [30,0; 57,7]	0,427
свТ3 _{манифест} пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	8,2 [6,9; 12,8] (n=25)	8,55 [7,0; 13,5] (n=16)	8,1 [6,9; 12,2] (n=9)	0,718
свТ4/свТ3 _{манифест} Ме [Q1; Q3]	4,4 [3,5; 4,9]	4,4 [3,2; 4,9]	4,4 [3,6; 4,7]	0,760
свТ4 _{макс} пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	49,2 [41; 68,3]	55,2 [42,1; 71,2]	48,6 [40,3; 66,0]	0,754
свТ3 _{макс} пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	10,0 [8,2; 15,6] (n=26)	10,6 [6,6; 18,0] (n=16)	8,7 [8,2; 13,7] (n=10)	0,421
свТ4/свТ3 _{макс} Ме [Q1; Q3]	4,7 [4,3,6; 5,2]	4,7 [3,3; 5,5]	4,7 [4,1; 5,2]	0,938
свТ4 _{ГК} пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	42,9 [35,6; 58,4]	42,0 [35,6; 58,4]	44,8 [37,2; 58,4]	0,726
свТ3 _{ГК} пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	8,7 [8,0; 14,2] (n=26)	8,6 [8,2; 13,7] (n=16)	8,6 [7,0; 14,9] (n=10)	0,856
свТ4 _{ГК2нед} пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	35,7 [26,6; 44,9]	34,6 [25,8; 44,9]	36,8 [31,5; 44,5]	0,326
свТ3 _{ГК2нед} пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	6,7 [5,4; 9,6] (n=26)	6,6 [4,7; 10,6] (n=26)	6,8 [5,9; 8,1] (n=26)	0,938
свТ4 _{ГК1мес} пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	24,1 [20,4; 36,2]	22,0 [18,6; 40,1]	24,8 [22,8; 34,1]	0,567
свТ3 _{ГК1мес} пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	5,4 [4,3; 6,8] (n=26)	5,0 [4,0; 7,8] (n=26)	5,5 [5,2; 5,8] (n=26)	0,776
свТ4 _{ГК} пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	21,6 [20,9; 23,2]	21,5 [20,3; 23,00]	22,5 [21,5; 23,5]	0,291
АТ-ТПО, МЕ/мл, Ме [Q1; Q3]	16,0 [12,5; 27,5]	16,0 [13,0; 28,0]	15,3 [11,0; 23,0]	0,639
АТ-рТТГ, МЕ/Мл, Ме [Q1; Q3]	0,6 [0,4; 0,9] (n=27)	0,6 [0,4; 0,9] (n=17)	0,7 [0,4; 0,8] (n=10)	0,570
Объем ЩЖ, мл, Ме [Q1; Q3]	19,3 [16,3; 23,4]	21,9 [16,7; 24,7]	17,8 [13,9; 19,8]	0,027*
Объем ЩЖ _{ППТ} мл/м ² , Ме [Q1; Q3]	10,3 [8,7; 11,6]	10,7 [9,2; 12,3]	9,8 [7,7; 11,0]	0,158
ИЗ _{99mTcO4} %, Ме [Q1; Q3]	0,1 [0,1; 0,5]	0,4 [0,1; 0,6]	0,1 [0,1; 0,2]	0,053
ГК _{клиничАМИТ2} дни, Ме [Q1; Q3]	44,0 [25,0–58,0]	44,0 [21,0–58,0]	39,0 [27,5–54,5]	0,985
ГК _{лабАМИТ2} дни, Ме [Q1; Q3]	14,0 [7,0; 30,0]	14,0 [5,0; 40,0]	14,0 [10,0; 17,5]	0,699
Эутиреоз от начала ГК терапии, дни, Ме [Q1; Q3]	30,0 [21,0; 72,0]	30,0 [21,0; 74,0]	33,5 [28,5; 59,0]	0,671
Длительность приема ГК, дни, Ме [Q1; Q3]	92,0 [80,0; 140,0]	90,0 [80,0; 148,0]	98,0 [82,0; 110,5]	0,956
АМИТ2 _{клинич} дни, Ме [Q1; Q3]	88,0 [78,0; 120,0]	88,0 [78,0; 120,0]	87,5 [76,0; 126,5]	1,000
АМИТ2 _{лаб} дни, Ме [Q1; Q3]	68,0 [47,0; 90,0]	74,0 [48,0; 90,0]	59,0 [38,5; 107,5]	0,618
Клин-лаб, дни, Ме [Q1; Q3]	18,0 [14,0; 30,0]	14,0 [14,0; 30,0]	24,0 [14,0; 30,0]	0,671
ПВД, n (%)	4 (12,1)	3 (14,3)	1 (8,3)	1,000
Рецидив, n (%)	3 (9,1)	2 (9,5)	1 (8,3)	0,630

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ФК — функциональный класс; НРС — нарушения ритма сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; Ам — амиодарон; свТ4_{манифест} — уровень свТ4 при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ3_{манифест} — уровень свТ3 при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ4/свТ3_{манифест} — соотношение значений свТ4 к свТ3 при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ4_{макс} — максимальное регистрируемое значение свТ4; свТ3_{макс} — максимальное регистрируемое значение свТ3; свТ4/свТ3_{макс} — соотношение максимальных значений свТ4 к свТ3; свТ4_{ГК} — уровень свТ4 при назначении преднизолона; свТ3_{ГК} — уровень свТ3 при назначении преднизолона; свТ4_{ГК2нед} — уровень свТ4 через 2 недели терапии преднизолоном; свТ3_{ГК2нед} — уровень свТ3 через 2 недели терапии преднизолоном; свТ4_{ГК1мес} — уровень свТ4 через 1 месяц терапии преднизолоном; свТ3_{ГК1мес} — уровень свТ3 через 1 месяц терапии преднизолоном; свТ4_{ГК} — уровень свТ4 при снижении дозы преднизолона; ГК_{клиничАМИТ2} — время от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения ГК; ГК_{лабАМИТ2} — время от лабораторного подтверждения тиреотоксикоза до назначения ГК; эутиреоз от начала ГК терапии — время достижения эутиреоза от начала терапии преднизолоном; объем ЩЖ_{ППТ} — объем щитовидной железы, скорректированный на площадь поверхности тела; ИЗ_{99mTcO4} — индекс захвата пертехнетата техниция; АМИТ2_{клинич} — длительность тиреотоксикоза от возникновения клинической симптоматики до нормализации уровней свТ4 и свТ3; АМИТ2_{лаб} — длительность тиреотоксикоза от лабораторного подтверждения до нормализации уровней свТ4 и свТ3; клин-лаб — интервал между появлением клинических симптомов и лабораторным подтверждением тиреотоксикоза; ПВД — повторная волна деструкции.

*различия показателей между группами терапии статистически значимы (p<0,05).

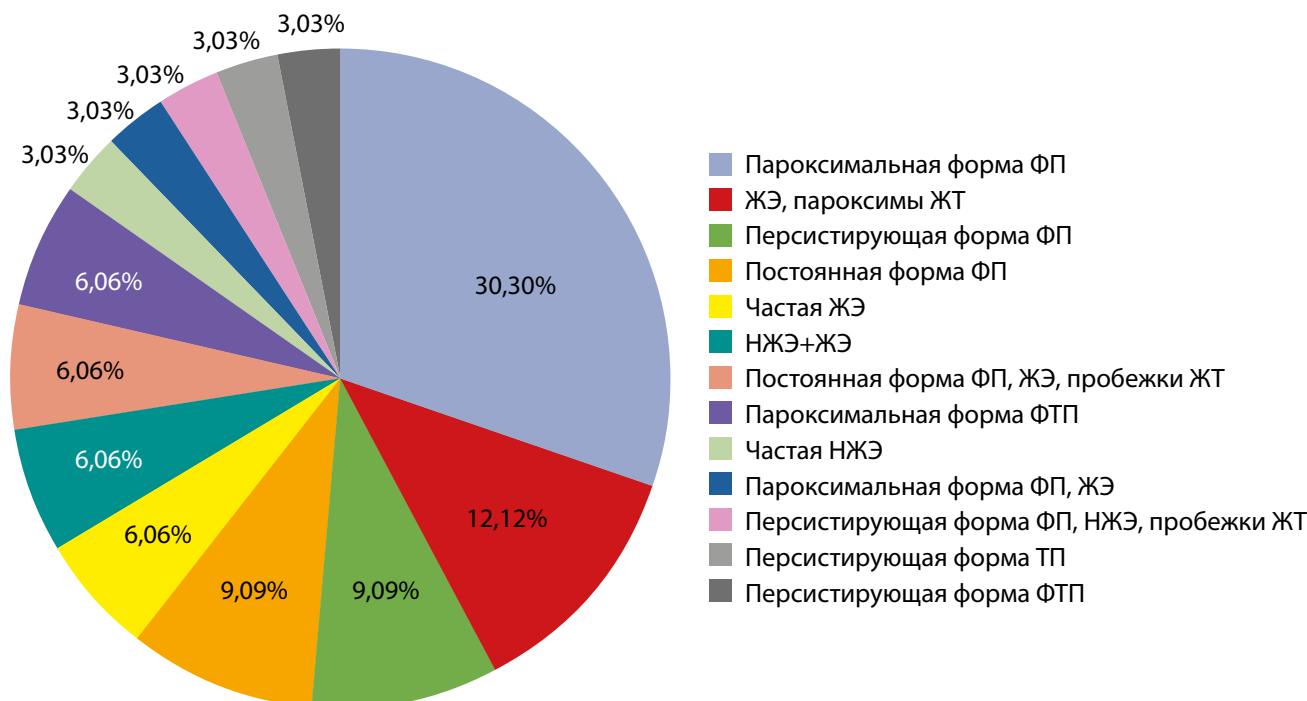


Рисунок 1. Виды нарушений ритма сердца при назначении амиодарона.

Примечание: НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия; ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; ФТП — фибрилляция и трепетание предсердий; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия.

Не отмечалось статистически значимых гендерных различий по возрасту, антропометрическим данным, наличию сопутствующей патологии, суточной, кумулятивной дозе и длительности приема амиодарона, времени развития тиреотоксикоза. Дальнейший прием амиодарона был сохранен у 2 (6,1%) человек.

Учитывая физиологически больший объем ЩЖ у мужчин, произведена его корректировка на площадь тела, статистически значимых различий по рассчитанному объему ЩЖ, а также по тяжести и длительности АмИТ2, времени достижения эутиреоза на терапии ГК по сравнению с женщинами не выявлено. Тяжесть тиреотоксикоза условно оценивалась по максимальному значению тиреоидных гормонов. У 9 (27,3%) пациентов наблюдалось легкое течение АмИТ2 (свТ4<40 пмоль/л, свТ3<10 пмоль/л), 21 (63,3%) — умеренное (свТ4 40–80 пмоль/л, свТ3 10–20 пмоль/л), 3 (9,1%) — тяжелое (свТ4>80 пмоль/л, свТ3>20 пмоль/л).

Не отмечалось гендерных различий по уровню АТ-ТПО, АТ-рТТГ, тиреоидных гормонов при манифестации и на пике АмИТ2, индексу захвата $^{99m}\text{TcO}_4$.

В качестве ГК терапии все пациенты получали преднизолон. Не было различий между группами по уровню свТ4 при назначении ГК, а также по времени от возникновения клинической симптоматики и лабораторного подтверждения тиреотоксикоза до начала терапии ГК.

Достоверное снижение значений свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне терапии преднизолоном наблюдалось на каждом временном интервале контроля: через 2 недели эутиреоз был достигнут у 4 (12,1%) пациентов, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК2нед}}=0,017$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК2нед}}=0,048$; еще через 2 недели — у 13 (39,4%), $p_{\text{свТ4ГК2нед-свТ4ГК1мес}}=0,003$, $p_{\text{свТ3ГК2нед-свТ3ГК1мес}}=0,013$. Таким образом через 1 месяц (30 дней) эутиреоз был достигнут у 17 (51,5%) человек, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК1мес}}<0,001$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК1мес}}<0,001$ (рис. 2). У 6 (18,2%) пациентов достижение эутиреоза произошло в течение 60 дней терапии ГК,

у 4 (12,1%) — 90 дней и у 6 (18,2%) — более 90 дней. Отсутствие смешанной формы АмИТ у последней когорты пациентов подтверждалось результатами повторной сцинтиграфии с $^{99m}\text{TcO}_4$ и оценкой уровня АТ-рТТГ в динамике. В связи с отсутствием прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, выраженных побочных эффектов ГК терапии, удовлетворительной переносимостью тиреотоксикоза и желанием пациентов, выполнение тиреоидэктомии в этих случаях не рассматривалось.

Достоверных корреляционных связей между временем достижения эутиреоза с ИМТ, суточной и кумулятивной дозой амиодарона, длительностью его приема, уровнями свободных фракций тиреоидных гормонов при манифестации и назначении ГК, временным интервалом от возникновения клинической симптоматики до назначения ГК, объемом ЩЖ по данным УЗИ и скорректированным на площадь тела не выявлено. Время достижения эутиреоза коррелировало с возрастом ($p=-0,368$; $p=0,035$) и интервалом «клиническая симптоматика — лабораторное подтверждение» ($p=-0,320$; $p=0,069$). Зависимость подтверждена методом парной линейной регрессии только для возраста (коэффициент регрессии $B=-1,9$, $R=0,430$, $R^2=0,185$; $p=0,013$): увеличение возраста на 1 год предполагало уменьшение времени достижения эутиреоза на 1,9 дня. При оценке возможности применения возраста в качестве предиктора длительного достижения эутиреоза (>30 дней) методом бинарной логистической регрессии статистической значимости не получено ($p=0,129$).

Уровень свТ4 на фоне терапии ГК коррелировал с ИМТ и интервалом «клиническая симптоматика — лабораторное подтверждение»: через 2 недели $p=0,352$; $p=0,045$ и $p=-0,379$; $p=0,003$; через 30 дней $p=0,353$; $p=0,044$ и $p=-0,410$; $p=0,018$ соответственно. Последующим регрессионным анализом зависимость подтверждена только для уровня свТ4 через 30 дней от интервала

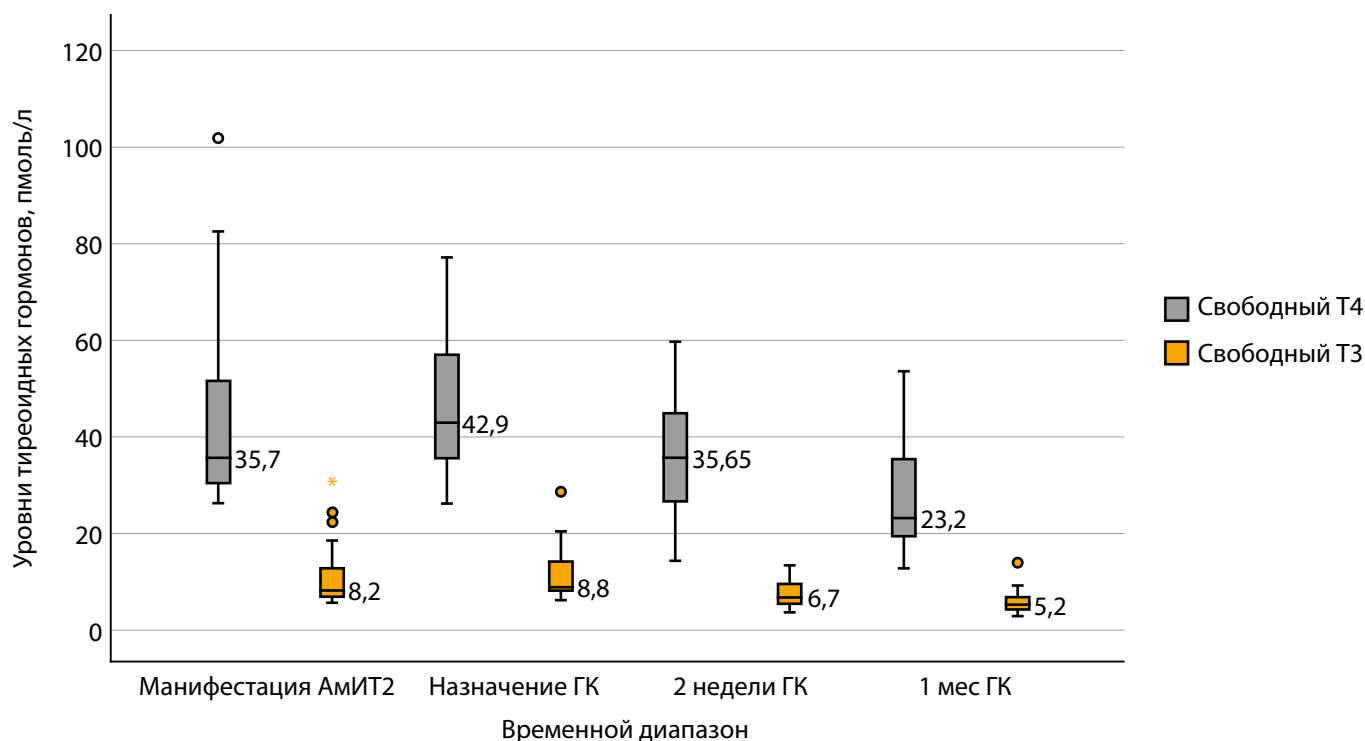


Рисунок 2. Динамика уровня свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне терапии глюкокортикоидами.

«клиническая симптоматика — лабораторное подтверждение»: $B=-0,264$, $R=0,346$, $R^2=0,120$, $p=0,049$.

Отсроченное достижение эутиреоза (>30 дней) отмечалось у 16/33 (48,5%) пациентов. Различий по времени достижения эутиреоза в зависимости от времени назначения ГК от развития клинической симптоматики не выявлено (Log Rank (Mantel-Cox) = 0,119). Медиана срока достижения эутиреоза составила $72,0 \pm 3,0$ (95% ДИ: 66,1–77,9) дня, среднее время — $86,9 \pm 13,4$ (95% ДИ: 60,6–113,1) дня: при назначении ГК ≤30 дней

от начала клинической симптоматики тиреотоксикоза медиана составила $90,0 \pm 14,1$ (95% ДИ: 62,3–117,7), средний срок — $111,1 \pm 21,3$ (95% ДИ: 69,2–152,8) дня; при назначении ГК >30 дней от возникновения клинических симптомов медиана — $44,0 \pm 4,7$ (95% ДИ: 34,8–53,2), средний срок — $62,8 \pm 12,1$ (95% ДИ: 38,9–86,6) дня (рис. 3а). Равно как и не выявлено различий по длительности тиреотоксикоза в зависимости от времени назначения ГК. Медиана срока длительности тиреотоксикоза составила $120,0 \pm 22,1$ (95% ДИ: 76,6–163,4), среднее время —

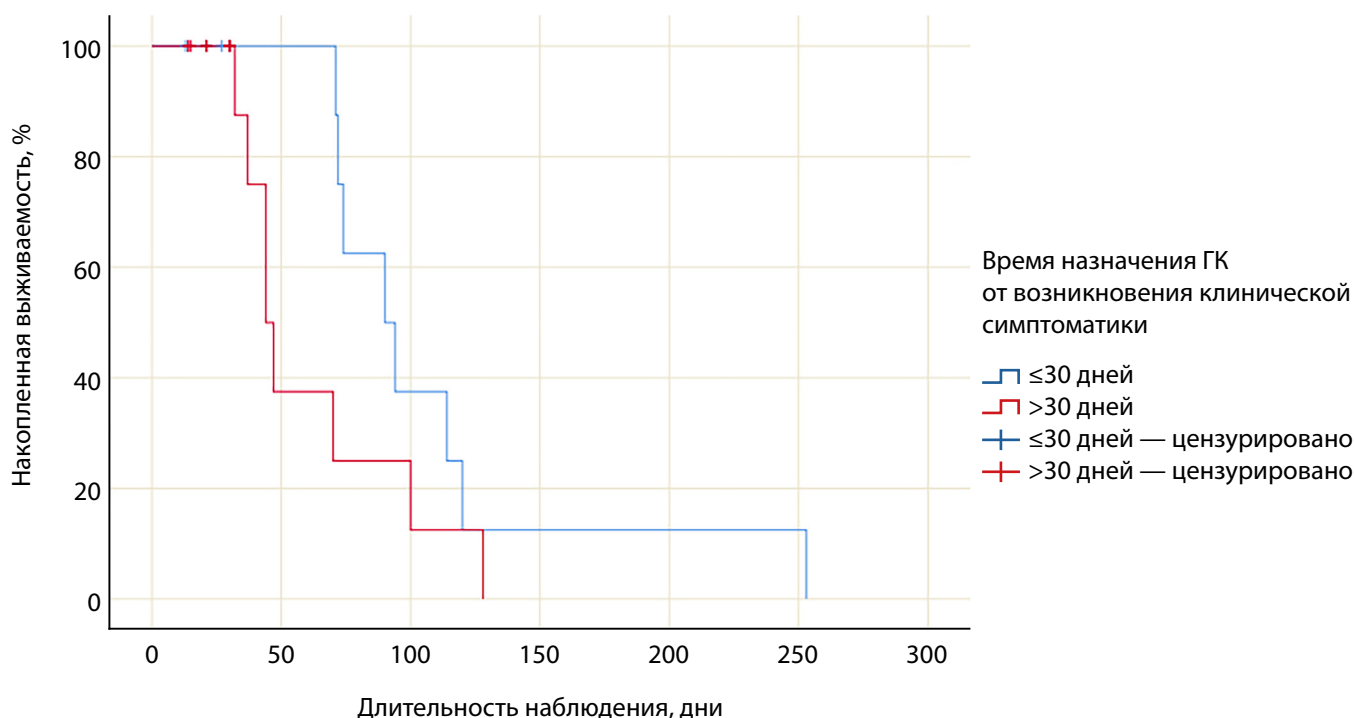


Рисунок 3а. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость пациентов с недостижением эутиреоза в течение 1 месяца терапии глюкокортикоидами в зависимости от времени их назначения.

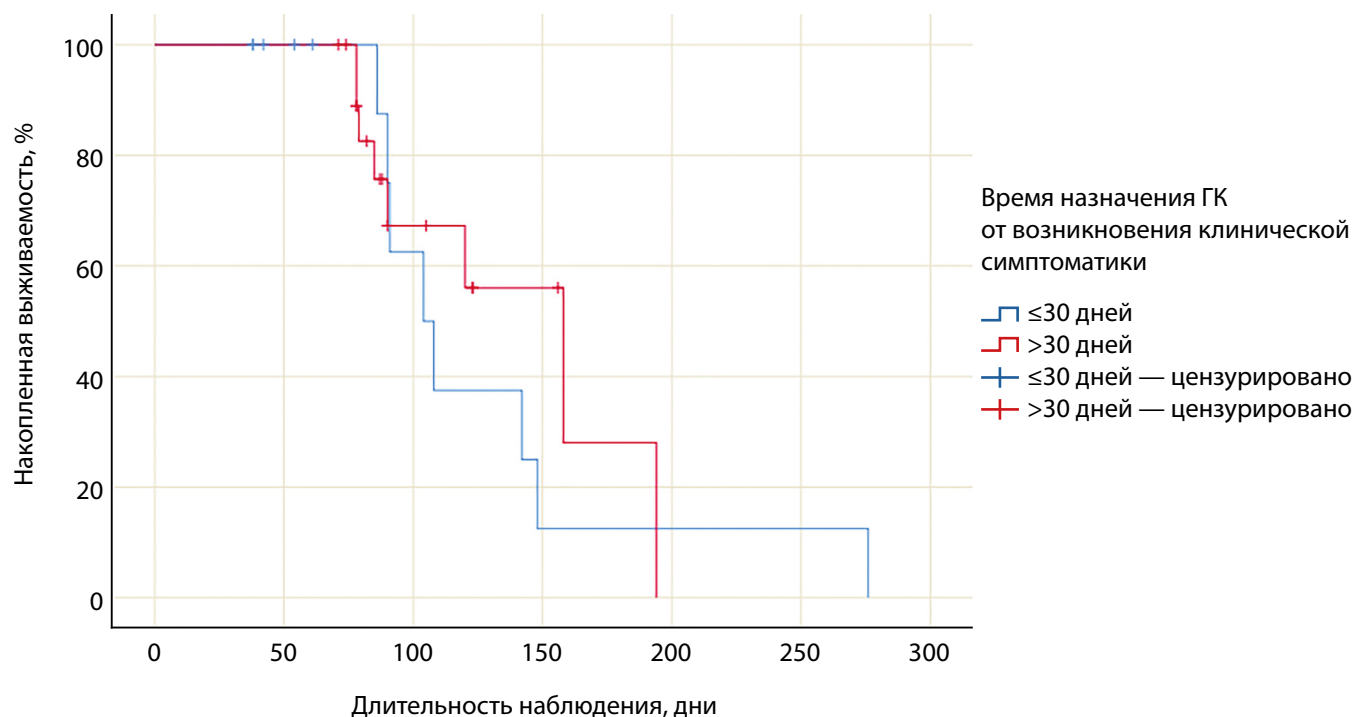


Рисунок 36. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость по длительности тиреотоксикоза у пациентов с отсроченным достижением эутиреоза в зависимости от времени назначения терапии глюкокортикоидами.

$137,8 \pm 15,6$ (95% ДИ: 107,2–168,4): при назначении ГК ≤ 30 дней от начала клинической симптоматики медиана составила $104,0 \pm 12,0$ (95% ДИ: 80,4–127,6), средний срок — $130,6 \pm 22,4$ (95% ДИ: 86,8–174,5) дня; при назначении ГК > 30 дней от возникновения клинических симптомов медиана — $158,0 \pm 28,6$ (95% ДИ: 101,9–214,1), средний срок — $139,2 \pm 14,7$ (95% ДИ: 110,3–168,1) дня (рис. 36).

Волнообразное течение АмИТ2 отмечено у 4 (12,1%). Время возникновения повторной волны деструкции от начала клинической симптоматики составило 101,5

[90,5; 110,0] дня, от назначения ГК — 59,5 [48,0; 74,0] дня. Максимальные значения свободных фракций тиреоидных гормонов: свТ4 — 42,1 [38,0; 48,9] пмоль/л, свТ3 — 9,1 [8,0; 9,2]. Единственным предиктором возникновения повторной волны деструкции был возраст (ОШ=0,833, 95% ДИ: 0,709–0,978; $R^2=0,428$, $p=0,025$): увеличение возраста на 1 год уменьшало шансы в 1,2 раза. Пороговым значением стал возраст ≤ 43 лет (AUC $0,858 \pm 0,127$ с 95% ДИ: 0,609–1,000; $p=0,022$; чувствительность 75%, специфичность 66%) (рис. 4).

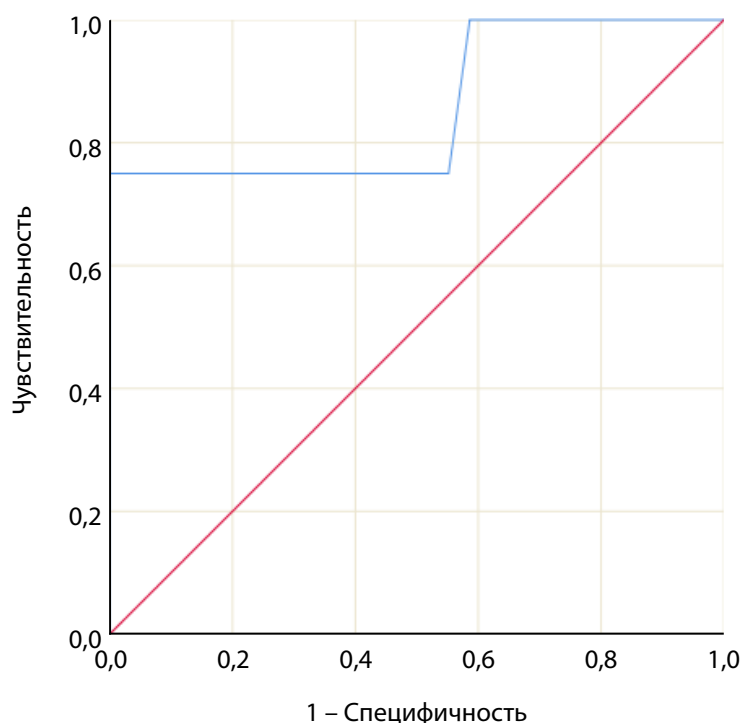


Рисунок 4. ROC-кривая вероятности развития повторной волны деструкции при АмИТ2 в зависимости от возраста.

При дальнейшем наблюдении рецидив АМИТ2 отмечен у 3 (9,1%) человек. В одном случае — через 28 дней на фоне снижения ГК (на 15 мг преднизолона), в 2 случаях — после отмены ГК: в первом — субклинический тиреотоксикоз через 150 дней отмены преднизолона, продолжительностью 120 дней; во втором — Т4-тиреотоксикоз через 30 дней после отмены ГК, продолжительностью 60 дней. В обоих случаях повторная терапия преднизолоном не назначалась. Статистически значимые факторы риска развития рецидива АМИТ2 не выявлены.

Транзиторный гипотиреоз отмечен у 10 пациентов (30,3%) продолжительностью 14,5 [13,0; 26,0] недели и средним уровнем ТТГ 5,7 [5,1; 7,4] мкМЕ/мл (минимум 4,83, максимум 20,0 мкМЕ/мл). Через 12 месяцев после перенесенного АМИТ2 уровень ТТГ составил 2,96 [2,1; 3,7] мкМЕ/мл. Субклинический гипотиреоз в исходе АМИТ2 наблюдался у 4 (12,1%) пациентов с максимальным значением ТТГ до 5,9 мкМЕ/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пероральные ГК, обладая противовоспалительным, мембраностабилизирующим действием, подавляя цитотоксические и цитолитические реакции, влияют на патогенетические механизмы развития АМИТ2. Благодаря ингибирующему действию на активность 5'дейодиназы 1-го типа снижают конверсию Т4 в Т3 [24]. На сегодняшний день ГК остаются препаратами выбора для лечения пациентов с умеренным и тяжелым течением АМИТ2 [12, 13].

Ориентиром для проведенного исследования служили работы F. Bogazzi [19, 20, 25, 26] и M. Isaacs et al. [27]. Они представлены выборками от 6 до 57 человек. Пациенты в нашем исследовании были несколько моложе (57,0 [52,0; 66,0] лет) по сравнению с работами коллег (59,8±3,1 — 66,9±13,0 лет). Значения свободных фракций тиреоидных гормонов при лабораторном подтверждении АМИТ2 были сопоставимы: 39,2 [30,5; 58,4] пмоль/л и 35,1±4,1 — 50,5±23,2 пмоль/л для свТ4; 8,2 [6,9; 12,8] пмоль/л и 9,0±1,2 — 11,2±3,4 пмоль/л для свТ3 [19, 20, 25–27]. Тожественная доза преднизолона у всех пациентов выборки (30 мг/сут) отмечена только в одном исследовании [19], в трех стартовая доза преднизолона составляла 0,5 мг/кг массы тела (40 [30; 40] мг/сут) [20, 25, 26], в одном 40 [35; 50] мг/сут [27]. Статистически значимое снижение уровней свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне терапии преднизолоном отмечалось во всех работах. Медиана времени достижения эутиреоза в нашем исследовании (30,0 [21,0; 72,0] дня) сопоставима с результатами коллег 27,2±7,5 — 47 [35,0–61,0] дня [19, 25, 27].

Среднее время достижения эутиреоза у 48,5% пациентов на фоне терапии ГК в нашей выборке (72,0±3,0 (95% ДИ: 66,1–77,9) дня) оказалось большим по сравнению с данными других работ (21 (95% ДИ 15,1–26,9) — 30 (95% ДИ 23,0–37,0) дня) [20, 25]. Вероятно, это обусловлено разным временным интервалом наблюдения, нами оценивался период от возникновения клинической симптоматики, а не от лабораторного подтверждения АМИТ2, и, возможно, применением большей стартовой

дозы преднизолона в рассматриваемых исследованиях. Частота отсроченного ответа на терапию ГК была сопоставимой с результатами иностранных коллег: длительное лечение более 90 дней наблюдалось в 18,2% случаев по сравнению с 16–24% в публикациях [20, 25].

В работах F. Bogazzi, N. Patel et al. высокий уровень свТ4 сопряжен с длительным ответом на медикаментозную терапию [25, 28]. Предикторами отсроченного ответа на терапию преднизолоном являлись уровень свТ4 более 50 пг/мл и объем ЩЖ более 12 мл/м² [20]. Данная взаимосвязь не подтвердилась в проведенных нами ретроспективном [21] и представленном исследованиях. Превышение объема ЩЖ в нашем исследовании отмечено у 5 мужчин (27–43 мл) и 4 женщин (18,7–25 мл). Объем, скорректированный на площадь тела, был больше референсного диапазона только у 4 мужчин (16,0 [14,2; 19,6 мл/м²]), корреляции с максимальными значениями тиреоидных гормонов не выявлено. К сожалению, пока мы не можем спрогнозировать процент объема ЩЖ, который будет вовлечен в деструктивный процесс в каждом конкретном случае. Также не была подтверждена корреляция терапевтического ответа со временным интервалом от возникновения клинической симптоматики до назначения ГК, описанная нами в ретроспективном исследовании [21]. Прогностическим фактором времени достижения эутиреоза на терапии ГК, как и в ретроспективной работе, оказался возраст.

Описания возникновения повторных волн деструкции в рассматриваемых работах не найдено. Большая частота рецидивов тиреотоксикоза в исследованиях иностранных коллег (до 20%), вероятно, обусловлена алгоритмом снижения дозы преднизолона: на 0,1 мг/кг каждые 7–15 дней, отмена препарата — после достижения эутиреоза [20, 25, 26].

Подход к лечению пациентов с АМИТ2 должен учитывать особенности прогностических исходов: вероятность быстрого излечения тиреотоксикоза и выявление факторов, влияющих на краткосрочный результат терапии глюкокортикоидами, тяжесть и скорость прогрессирования имеющегося сердечно-сосудистого заболевания, рассмотрение профилактики сердечно-сосудистых осложнений, госпитализаций и смертности [17, 27, 29].

Клиническая значимость результатов

Полученные результаты позволяют определить направление дальнейших исследований.

Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с небольшим объемом выборки, наличием ретроспективной составляющей с неполным набором данных.

Направления дальнейших исследований

Проведение проспективных исследований по оценке эффективности разных стартовых доз преднизолона, предикторов длительности и тяжести АМИТ2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АМИТ2 представляет сложную задачу для клиницистов, особенно в случаях отсроченного ответа

на терапию ГК. Вынужденной мерой у пациентов с торпидным течением заболевания и выраженной кардиальной патологией является проведение тиреоидэктомии. В данной работе проведена попытка поиска предикторов отсроченного ответа на терапию преднизолоном и возможности прогнозирования эффективности и длительности терапии ГК. Возраст пациента являлся определяющим фактором для времени достижения эутиреоза. Пациенты молодого возраста — потенциальные кандидаты на длительное и волнообразное течение тиреотоксикоза. Для выбора оптимальной и безопасной тактики ведения пациента в каждом конкретном случае необходимы рациональная оценка тяжести сердечно-сосудистой патологии, возможных мер по предотвращению клинического ухудшения, прогнозирование длительности тиреотоксикоза и предполагаемого терапевтического ответа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Ермолаева А.С. — сбор и обработка материала, формирование электронной базы данных, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, написание основного текста статьи; Фадеев В.В. — научное руководство проводимого исследования, редактирование и финальное утверждение рукописи. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Гетман С.И. Распространенность нарушений ритма сердца и проводимости среди обратившихся за медицинской помощью к кардиологу на амбулаторном этапе // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. №6. — С. 20–28. [Getman SI. Characteristics of Disturbances of Heart Rhythm and Conduction Among Patients Attending Consultation of a Cardiologist at Ambulatory Stage. *Kardiologiya*. 2018;58(6):20–28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.6.10130>
2. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. №7. — С. 4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217–221. doi: <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>
4. Mujović N, Dobrev D, Marinković M, Russo V, Potpara TS. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res*. 2020;151:104521. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104521>
5. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., Голухова Е.З., Бабокин В.Е., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №7. — С. 4600. [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminsky NM, Golukhova EZ, Babokin VE, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>
6. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997–4126. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
7. Get With The Guidelines-AFIB Clinical Working Group and Hospitals. Guideline-Concordant Antiarrhythmic Drug Use in the Get With The Guidelines-Atrial Fibrillation Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(2):e008961. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008961>
8. Hempenius M, Groenwold RHH, de Boer A, Klungel OH, Gardarsdottir H. Amiodarone use and the risk of acute pancreatitis: Influence of different exposure definitions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(12):1563–1571. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.4851>
9. Chung SC, Lai A, Lip GYH, Lambiase PD, Providencia R. Impact of anti-arrhythmic drugs and catheter ablation on the survival of patients with atrial fibrillation: a population study based on 199 433 new-onset atrial fibrillation patients in the UK. *Europace*. 2023;25(2):351–359. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euac155>
10. Алгоритмы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца. / Под ред. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. — СПб.: *Российское кардиологическое общество*; 2021. [Algorithmy vedeniya pacientov s narusheniem ritma serdca. Ed by Lebedev DS, Mikhailov EN. — SPb.: *Russian Society of Cardiology*; 2021. (In Russ.)]
11. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(5):285–295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.005>
12. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2): 55–66. doi: <https://doi.org/10.1159/000486957>
13. Гринева Е.Н., Цой У.А., Каронова Т.Л., Андрейченко Т.В., Богданова Г.А., и др. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т. 16. №2. — С. 12–24. [Grineva EN, Tsoy UA, Karonova TL, Andreychenko TV, Bogdanova GA, et al. Draft of the federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(2):12–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12693>
14. Jhawar N, Chirila R. How do I diagnose and treat my patient's amiodarone-induced thyrotoxicosis? *Cleve Clin J Med*. 2023;90(7):409–412. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22084>
15. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., Ким И.В., Сениюшкина Е.С., и др. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)» // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 57–83. [Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, Kim IV, Senyushkina ES, et al. Clinical practice guidelines for acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis). *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):57–83. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12747>
16. Elshimy G, Alsayed M, Targovnik J, Sidarous G, Milas KM. The Use of 99mTc-Methoxy-isobutyl-isonitrile (sestaMIBI) Uptake on Scintigraphy (99m-TS) in Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol*. 2020;2020:2493460. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2493460>
17. Cappellani D, Marconcini G, Manetti L, Bartalena L, Bogazzi F. Real-life Data on the Effect of Medical Therapy for Amiodarone-induced Thyrotoxicosis on CV Events and Hospitalizations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(6):1298–1307. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac756>
18. Cappellani D, Bartalena L, Bogazzi F. Short review: novel concepts in the approach to patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(2):275–283. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02168-3>
19. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, et al. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):1999–2002. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021874>

20. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Tanda ML, et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):556–62. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2059>
21. Ермолаева А.С., Фадеев В.В. Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: ретроспективный анализ эффективности терапии глюкокортикоидами // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С.17–27. [Ermolaeva AS, Fadeev VV. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: efficacy of glucocorticoid therapy, a retrospective analysis. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):17–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13267>
22. Conen D, Melly L, Kaufmann C, Bilz S, Ammann P, Schaer B, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(24):2350–2355 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.054>
23. Yamamoto JM, Katz PM, Bras JAF, Shafer LA, Leung AA, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis in heart failure with a reduced ejection fraction: A retrospective cohort study. *Health Sci Rep.* 2018;1(5):e36. doi: <https://doi.org/10.1002/hsr.2.36>
24. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and Treatment of Amiodarone-Induced Thyroid Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):226–236. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa686>
25. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, Dell'Unto E, et al. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3757–62. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0940>
26. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Brogioni S, Martino E. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3374–80. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1678>
27. Isaacs M, Costin M, Bova R, Barrett HL, et al. Management of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis at a Cardiac Transplantation Centre. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:482. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00482>
28. Patel N, Inder WJ, Sullivan C, Kaye G. An audit of amiodarone-induced thyrotoxicosis—do anti-thyroid drugs alone provide adequate treatment? *Heart Lung Circ.* 2014;23:549–54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.01.013>
29. Ермолаева А.С., Бякина О.А., Сыч Ю.П., Копылов Ф.Ю., Фадеев В.В. Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии. // *Альманах клинической медицины*. — 2019. — Т. 47. — №2. — С.156–165. [Ermolaeva AS, Biakina OA, Sytch JP, Kopylov PYu, Fadeev VV. Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: predictors and treatment options. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):156–165. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-018>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Ермолаева Александра Сергеевна [Alexandra S. Ermolaeva, MD]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-8252>; eLibrary SPIN: 7307-5586; e-mail: a.s.arkhipova@inbox.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., проф., член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 15.05.2024. Рукопись одобрена: 02.07.2024. Received: 15.05.2024. Accepted: 02.07.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ермолаева А.С., Фадеев В.В. Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: факторы отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2024. — Т. 20. — №1. — С. 4–14. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12784>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ermolaeva AS, Fadeev VV. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: factors of delayed response to glucocorticoid therapy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(1):4–14. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12784>

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Е.А. Трошина¹, С.М. Захарова¹, К.В. Цыгулева², И.А. Ложкин², Д.В. Королев², А.А. Трухин^{1,2*}, К.С. Зайцев², Т.В. Солдатова¹, А.А. Гармаш²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Применение искусственного интеллекта в ультразвуковой диагностике узловых образований щитовидной железы ожидаемо и достаточно перспективно. Однако для того, чтобы это понять, необходимо увидеть, как с его помощью работает врач, поэтапно проводя диагностику заболеваний, как именно этот интеллект реализуется в практическом здравоохранении. В текущей публикации представлен обзор существующих интеллектуальных систем поддержки врачебных решений в тиреоидологии, и детально описаны возможности российского интеллектуального компьютерного ассистента врача ультразвуковой диагностики — системы стратификации узловых образований щитовидной железы по категориям EU-TIRADS.

ЦЕЛЬ. Повышение точности и сокращение времени УЗ-диагностики при исследовании узловых образований щитовидной железы за счет использования интеллектуальной системы ассистирования врачу УЗИ на различных этапах его деятельности с демонстрацией действий «ассистента».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для понимания возможностей использования врачами УЗИ искусственного интеллекта в своей работе предлагаемое решение разделено на этапы, на каждом из которых демонстрируются дополнительные возможности, которыми обладает врач при использовании методов интеллектуального компьютерного зрения. В качестве интеллектуальной базы используются различные архитектуры искусственных нейронных сетей, которые могут дообучаться подобно человеку на новых медицинских данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Предлагаемое интеллектуальное решение позволяет врачу УЗИ иметь «второе мнение» на своем рабочем месте, которое, обрабатывая кинопетли УЗИ, позволяет решить задачи сегментации и стратификации узловых образований щитовидной железы по категориям EU-TIRADS с точностью 65–70%, т.е. на уровне врача с 5-летним опытом работы. Предложенный управляемый данными (data driven) подход по мере обработки кинопетель новых пациентов будет улучшать свои точностные показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Повествование подводит читателя к пониманию того, в каких диагностических процессах полезно применять методы искусственного интеллекта при ультразвуковой диагностике узловых образований щитовидной железы, и как можно эффективно взаимодействовать естественному и искусственному интеллекту в рамках программного веб-приложения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: искусственный интеллект; ультразвуковая диагностика; узловые образования щитовидной железы; веб-приложение; система поддержки принятия решения.

APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF THYROID NODULES

© Ekaterina A. Troshina¹, Svetlana M. Zakharova¹, Kristina V. Tsyguleva², Ilya A. Lozhkin², Denis V. Korolev², Alexey A. Trukhin^{1,2*}, Konstantin S. Zaytsev², Tatyana V. Soldatova¹, Alexandr A. Garmash²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²National Research Nuclear University «MEPhI» (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

BACKGROUND: the use of artificial intelligence in ultrasound diagnosis of thyroid nodules is expected and quite promising. However, in order to understand this, it is necessary to see how a doctor works with its help, diagnosing diseases step by step, and how exactly this intelligence is implemented in practical healthcare. The current publication provides an overview of existing intelligent systems for supporting medical decisions in thyroidology, and describes in detail the capabilities of the Russian intelligent computer assistant for ultrasound diagnostics - a system for stratifying thyroid nodules by EU-TIRADS categories.

AIM: increasing the accuracy and reducing the time of ultrasound diagnostics in the study of thyroid nodules through the use of an intelligent system for assisting the ultrasound doctor at various stages of his activity with demonstration of the actions of the “assistant”.

MATERIALS AND METHODS: to understand the possibilities of ultrasound doctors using artificial intelligence in their work, the proposed solution is divided into stages, each of which demonstrates the additional capabilities that a doctor has when using intelligent computer vision methods. Various artificial neural network architectures are used as an intellectual base, which can be further trained like a human on new medical data.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024

Received: 25.04.2024. Accepted: 10.06.2024.

Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2024;20(1):15-29

doi: <https://doi.org/10.14341/ket12782>

Clinical and experimental thyroidology. 2024;20(1):15-29



RESULTS: the proposed intelligent solution allows the ultrasound doctor to have a “second opinion” at his workplace, which, by processing ultrasound cine loops, allows him to solve the problems of segmentation and stratification of thyroid nodules according to EU-TIRADS categories with an accuracy of 70%, i.e. at the level of a doctor with 5 years of experience. The proposed data driven approach will improve its accuracy as new patient loops are processed.

CONCLUSION: the narrative leads the reader to understand in what diagnostic processes it is useful to use artificial intelligence methods in the ultrasound diagnosis of thyroid nodules, and how natural and artificial intelligence can effectively interact within the framework of a software web application.

KEYWORDS: artificial intelligence, ultrasound diagnostics, thyroid nodules, web application, decision support system.

ОБОСНОВАНИЕ

Применение искусственного интеллекта (ИИ) становится все более востребованным и популярным при проведении исследований в области медицинской визуализации. За последние десятилетия тенденция к автоматизации клинических исследований затронула множество разделов медицины, таких как онкология, пульмонология, дерматология, радиология и др., однако, несмотря на высокую распространенность эндокринных заболеваний, в частности узлового зоба, эта область является одной из наименее разработанных областей медицины в плане применения ИИ [1, 8].

В настоящей статье рассматривается практика применения технологий ИИ к реальным задачам диагностики заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) при ультразвуковом исследовании (УЗИ) с позиции врача ультразвуковой диагностики.

УЗИ является одним из основных этапов обследования узлового зоба и требует высокой квалификации и опыта врача для верной интерпретации полученных результатов. Наиболее распространенная проблема в процессе анализа ультразвуковых изображений узловых образований ЩЖ — сложность выявления на снимке границ здоровых тканей и их патологических изменений. В целом задача распознавания снимков УЗИ может иметь низкую воспроизводимость из-за основных особенностей этого процесса.

1. УЗИ является оператор-зависимым исследованием, то есть результаты исследования могут различаться в зависимости от опыта и квалификации врача-диагноста. Распознавание и интерпретация полученных изображений требует определенного уровня навыков и опыта.
2. УЗИ может быть подвержено воздействию различных внешних факторов, которые могут искажать полученные изображения, например, факторы движения и/или акустического воздействия могут снижать качество изображения на снимке и усложнять распознавание объектов.
3. Характеристики УЗ-аппаратуры, наличие или отсутствие навыков по оптимизации ее настроек могут влиять на качество полученного изображения, затрудняя его интерпретацию.

Современные условия работы предъявляют все больше требований к уровню знаний и умений врача. Внедрение системы EU-TIRADS, согласно которой определяются показания к проведению пункционной биопсии или наблюдению за пациентом, привело к разделению ответственности в принятии решений между врачом УЗИ и врачом-эндокринологом. Другими словами, в настоящее время недостаточно лишь описать характеристики образования, но необходимо поставить его категорию

по EU-TIRADS, которая и определит следующий шаг в диагностике либо лечении пациента. Сначала внедрение этой системы воодушевило врачей, т.к. признаки категорий прописаны достаточно четко, и это должно было упростить работу как врача УЗИ, так и эндокринолога, однако вскоре стало очевидным, что внедрение системы EU-TIRADS не устраняет основную «ахиллесову пятю» ультразвуковой диагностики — субъективность интерпретации изображения. Нередко мы сталкиваемся с ситуацией, когда одно и то же узловое образование ЩЖ у пациента разными врачами трактуется в диапазоне категорий от 2 до 5 по EU-TIRADS. Больше всего разночтений в выставлении категорий 5, а также в трактовке степени снижения эхогенности и интерпретации гиперэхогенных включений, таких как микрокальцинаты [2].

Алгоритмы искусственного интеллекта могут помочь врачу разрешить сомнения в категорировании узловых образований ЩЖ по системе EU-TIRADS, предоставляя дополнительную информацию о геометрии и текстуре тканей на изображении, формируя как бы «второе мнение врача». Однако решение, безусловно, остается за специалистом, врач может учитывать или не учитывать предложенный ИИ вариант в своих окончательных выводах.

В качестве примера эффективного применения ИИ в области УЗИ узловых образований ЩЖ можно привести систему ThyNet, представленную в 2021 г. [3]. Эта интеллектуальная система была обучена на 18 049 изображениях на основе стратификации риска узловых образований по категориям ACR TI-RADS и затем протестирована на 4305 изображениях.

В процессе проведения исследования сравнивали работу врача, как с применением алгоритмов ИИ, так и без него. Специалисты были распределены на две фокус-группы с опытом работы более 8 лет и 1-3 года. Полученные результаты исследования представлены на рис. 1.

Авторы пришли к выводу, что применение интеллектуальной системы как источника «второго мнения» может повысить качество работы врачей ультразвуковой диагностики с небольшим опытом работы и снизить назначение дополнительных обследований с исходных 62% до 35–40%.

К аналогичным выводам пришли авторы модели AI-Thyroid, которая была обучена с использованием 19 711 изображений и протестирована на более чем 15 000 изображений (рис. 2). Применение модели позволило изменить показатели метода диагностики узловых образований — площади под ROC-кривой (AUC), чувствительности и специфичности с 85,4 до 94,5%, с 84,2 до 92,7% и с 72,9 до 86,6% (все $P < 0,001$) в группе врачей-стажеров и с 91,4 до 93,9% ($P = 0,022$), с 78,6 до 85,5% ($P = 0,053$) и с 91,9 до 92,5% ($P = 0,683$) в группе врачей

с большим опытом работы (преподавателей-радиологов) соответственно [3].

В России также проводят исследования в области применения ИИ для диагностики узловых образований ЩЖ по УЗ-изображениям [5–7], и создана компьютерная система в помощь врачу [8].

Целью исследования является повышение точности и сокращение времени УЗ-диагностики при исследовании узловых образований ЩЖ за счет использования интеллектуальной системы ассистирования врачу УЗИ на различных этапах его деятельности с демонстрацией действий «ассистента».

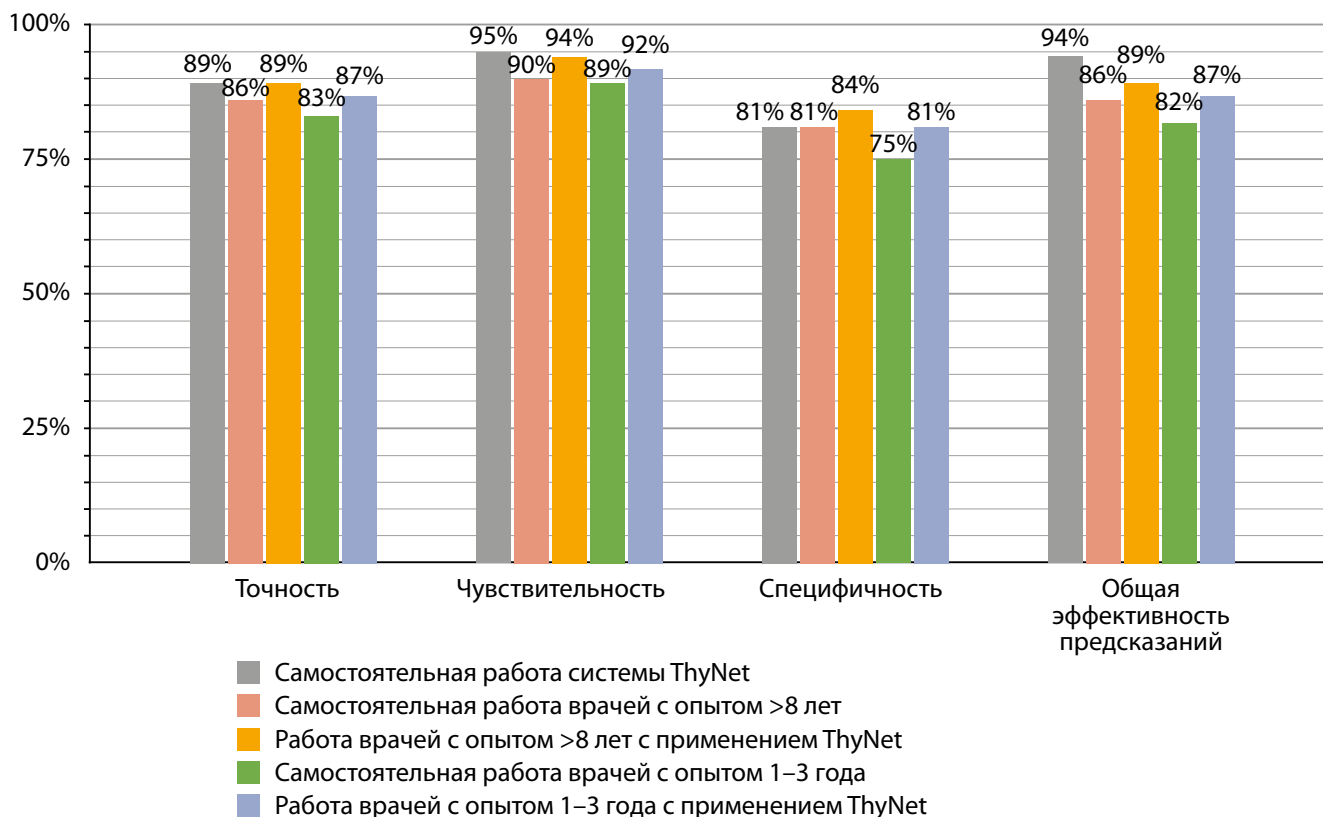


Рисунок 1. Характеристики результатов исследования с системой ThyNet [2].

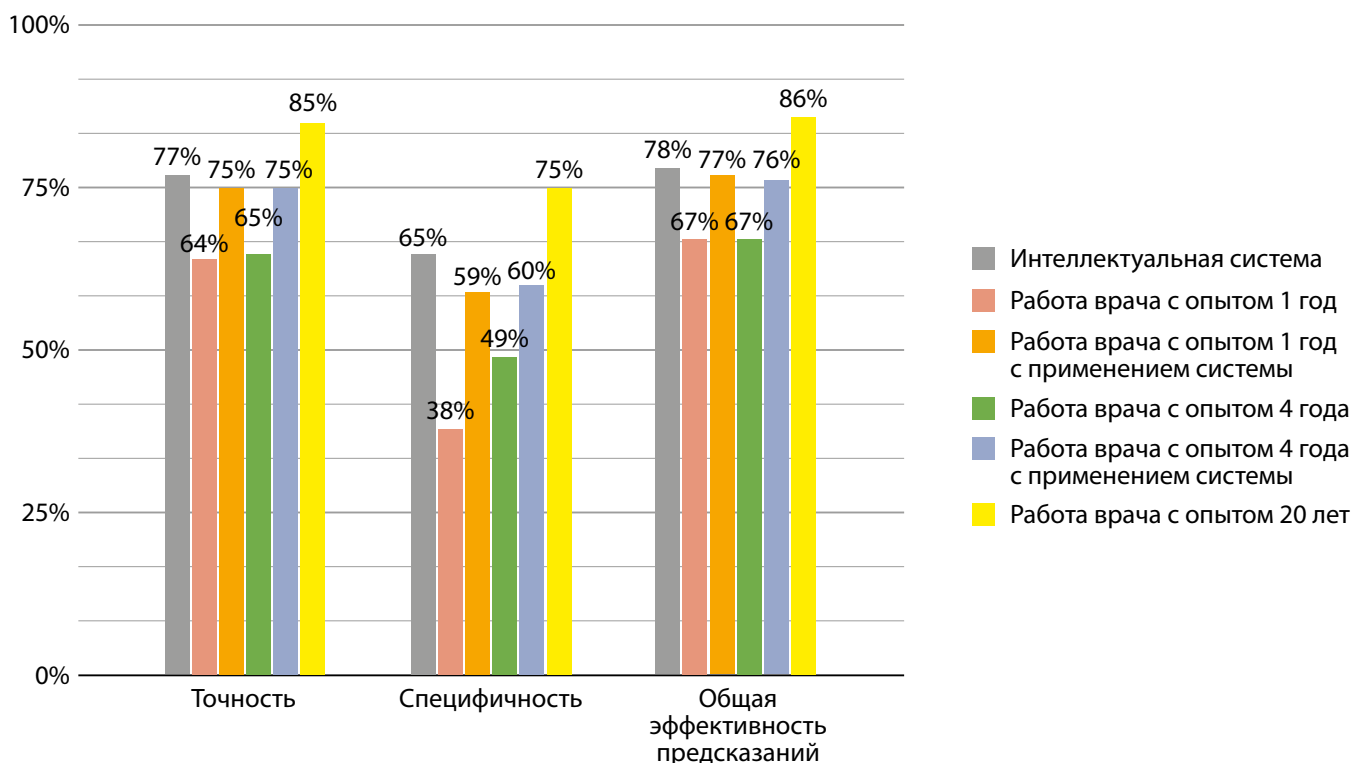


Рисунок 2. Характеристики результатов исследования [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Разработанная интеллектуальная система поддержки врача ультразвуковой диагностики ориентирована на решение схожей задачи. При создании отечественной технологии УЗ-диагностики были спроектированы уникальные модели нейросетей, которые позволяют анализировать УЗ-снимки ЩЖ для автоматической сегментации узловых образований и классификации заболеваний по категориям EU-TIRADS. Анализ опубликованных и проведенных экспериментов по решению задачи семантической сегментации (ограничению новообразования с заданными характеристиками) позволили в качестве базовой архитектуры нейронной сети выбрать DeepLabV3+ для поддержки врачебных решений врача УЗИ [8]. Аналогично для решения задачи классификации изображений на том же тестовом наборе изображений [16] в качестве базовой была выбрана модель EfficientNet-B6 [8].

Критерии включения

Набор и разметка изображений подготовлены одним врачом ультразвуковой диагностики с опытом более 15 лет при технической поддержке медицинских физиков. Тестовую эксплуатацию функционала интеллектуальной

системы поддержки врача ультразвуковой диагностики проводили также врачом ультразвуковой диагностики со стажем более 15 лет и молодым врачом ультразвуковой диагностики с опытом менее 3 лет.

Условия проведения

Для взаимодействия клиницистов с технологиями ИИ было разработано программное веб-приложение [17], позволяющее отладить диагностические процессы (сценарии) врача ультразвуковой диагностики для работы со снимками в клинических условиях.

Описание вмешательства

Рассмотрим алгоритм работы врача УЗИ в разработанной нами отечественной интеллектуальной системе поддержки врача УЗ-диагностики при исследовании узловых образований ЩЖ (рис. 3).

Врач последовательно выполняет несколько простых операций. Он авторизуется в системе и выбирает пациента из списка или создает новую карту для прикрепления изображения. Далее врач выбирает наиболее информативный снимок на аппарате УЗИ, тип аппарата УЗИ и тип проекции проведенной диагностики. После подгружает выбранный снимок в систему, отправляет на обработку и получает результат работы программной системы.

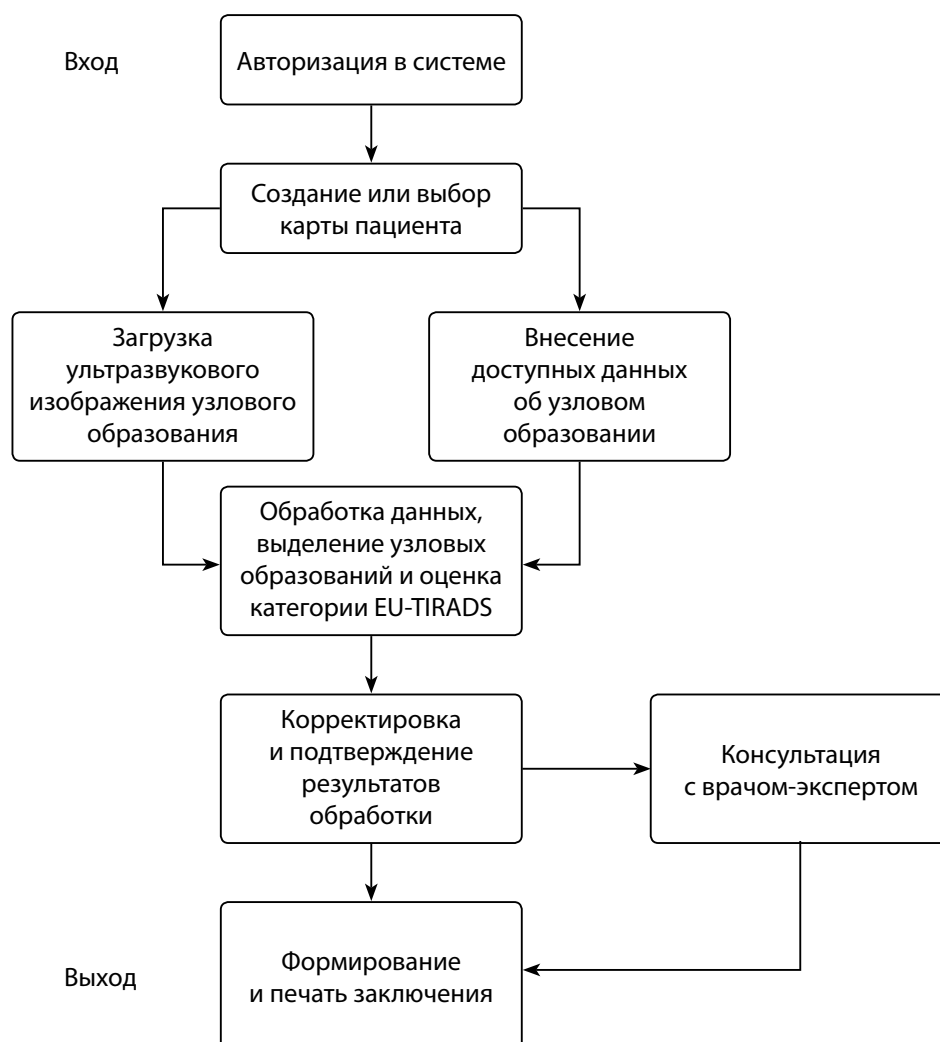


Рисунок 3. Алгоритм работы врача ультразвуковой диагностики в интеллектуальной системе поддержки врача УЗ-диагностики.

Статистический анализ

Выполненные сегментации на тестовом наборе ультразвуковых изображений узловых образований с известным гистологическим статусом [16] показали хороший коэффициент соответствия в 75% между областями новообразований ЩЖ, выделенных отдельно врачом без предлагаемой интеллектуальной системы и компьютерной системой без участия врача.

Математическая модель для решения задачи классификации EfficientNet-B6 благодаря своему относительно небольшому количеству настроек и высокой точности в экспериментах на текущем этапе обучения показала точность 65–70%.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (25 марта 2020 г. №5). От всех участников исследования получены информированные согласия на проведение исследования и обработку персональных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Техническим результатом реализации работы является реализованный функционал, доступный врачу

ультразвуковой диагностики. С позиции медицины произведена модернизация диагностического процесса, представлен метод диагностики с применением средства искусственного интеллекта. Рассмотрим подробнее порядок действия, представленный на рис. 3.

Авторизация в интеллектуальной системе поддержки врача ультразвуковой диагностики при исследовании узловых образований щитовидной железы

На рис. 4 представлен начальный экран интерфейса, на котором врач проходит авторизацию в системе, задавая свою электронную почту и пароль. При первичной авторизации специалисту необходимо завести собственный аккаунт (персональную учетную запись) в системе, содержащий ФИО и данные для проведения дальнейшей авторизации. После создания аккаунта клиницист имеет возможность отслеживания истории болезни только наблюдаемых им пациентов, вносить правки по снимкам или диагностике, запрашивать и/или предоставлять экспертное мнение и т.д.

Создание или выбор карты пациента

В интерфейсе (рис. 5) реализована возможность выбора пациента, которому принадлежит загруженное

Интеллектуальный ассистент слепой диагностики узловых образований щитовидной железы

Войти

Эл. почта

Введите Вашу электронную почту

Пароль

Введите пароль

ВОЙТИ

У Вас нет аккаунта? [Зарегистрироваться](#)

Рисунок 4. Авторизация в системе.

Пациент

Иванов Иван Иванович 123-456-789 00

Петров Петр Петрович 111-111-111 11

Рисунок 5. Выбор карты из занесенных в систему.

Создание карты пациента

Фамилия *

Введите фамилию пациента

Имя *

Введите имя пациента

Отчество *

Введите отчество пациента

Эл. почта *

Введите электронную почту пациента

СНИЛС *

Введите полис пациента

☒ Пациент активен

Рисунок 6. Создание новой карты пациента.

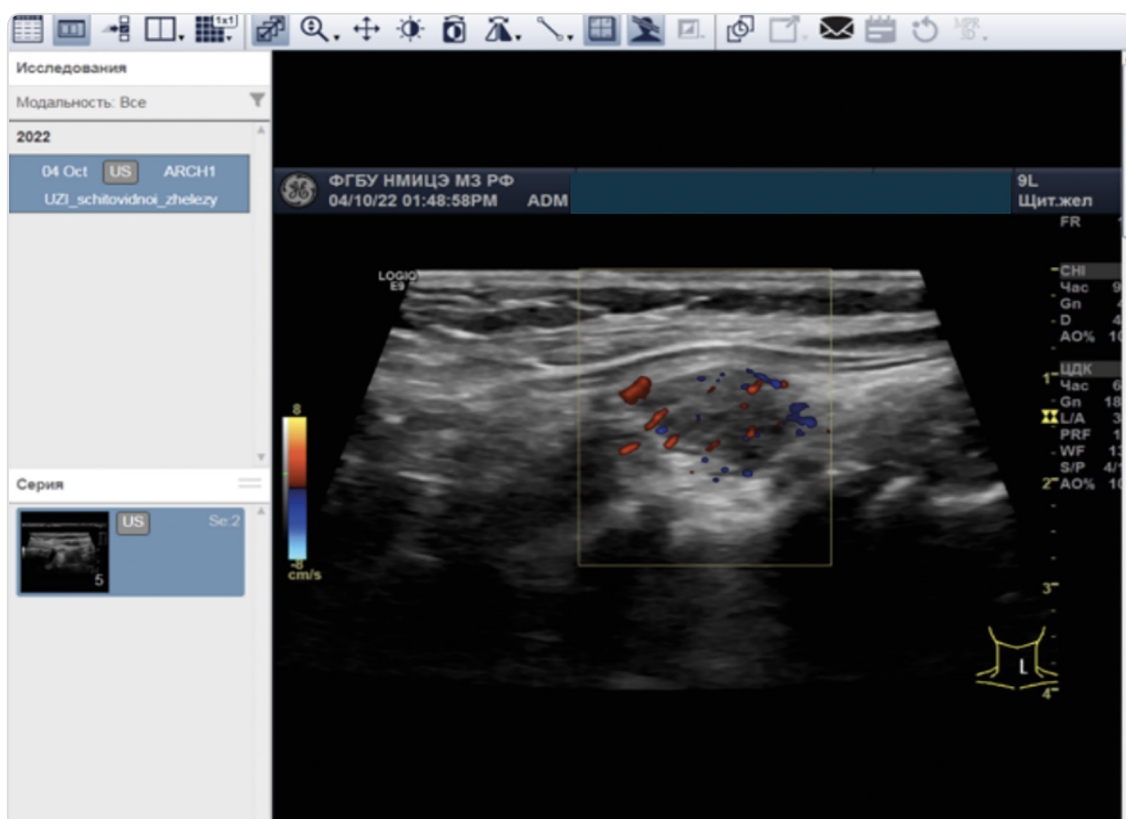


Рисунок 7. Выбор снимка с УЗ-аппарата.

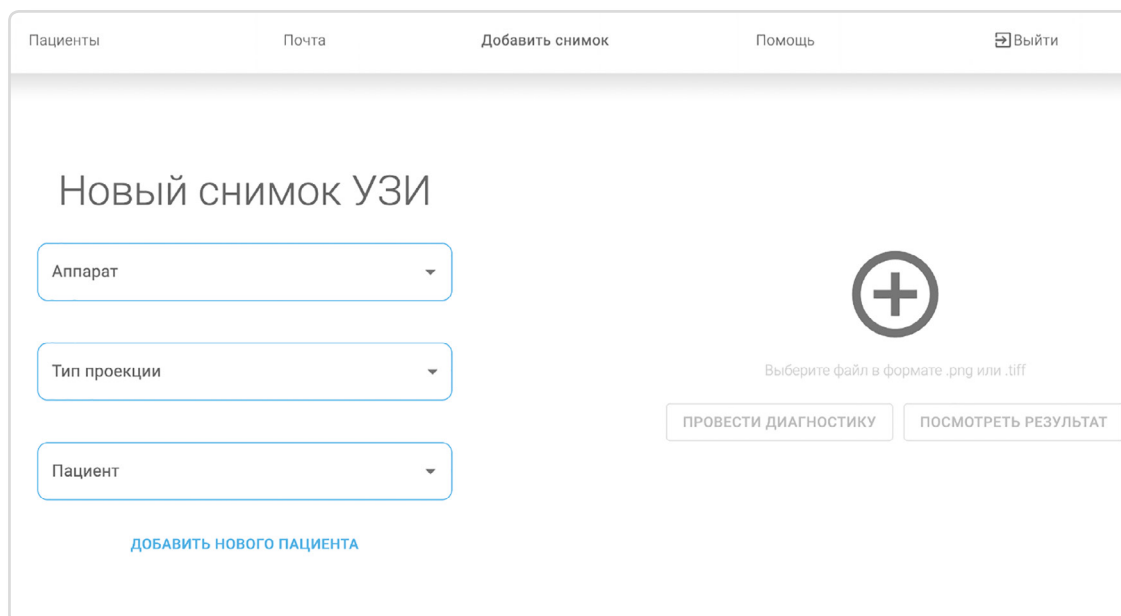


Рисунок 8. Главная страница (страница загрузки снимка) в системе.

диагностическое изображение. Если пациента нет в базе данных, то можно создать новую карту для прикрепления снимка (рис. 6).

При выборе пациента из базы предусмотрен поиск по ФИО и номеру СНИЛС, что дает возможность быстрого обращения к нужной карте. Страница создания новой карты пациента дополнена полями для ввода данных о лечащем враче для возможности сохранить контакт (как и контакт пациента) на случай дальнейших медицинских действий и подтверждения/опровержения результатов УЗ-диагностики.

Внесение данных исследования узловых образований и запуск работы интеллектуальных алгоритмов

Рассмотрим проведение операций по исследованию узловых образований на примере. На рис. 7 представ-

лена страница интерфейса веб-приложения, предлагающая загрузить с персонального компьютера изображение или серию снимков кинопетли.

При выборе материала для анализа более эффективным вариантом является серия снимков, это связано с разработанным способом прогнозирования, при котором учитывается не только каждый снимок в отдельности, но и их последовательность, и общее наполнение материала. От снимка к снимку прогноз может быть видоизменен в той или иной степени, что даст более полную картину результата.

Загрузим снимок в интеллектуальную систему. Эта страница интерфейса представлена на рис. 8. В системе предусмотрена встроенная интерактивная инструкция по ее использованию, помогающая по месту определить возможные действия. Пример ее работы приведен на рис. 9.

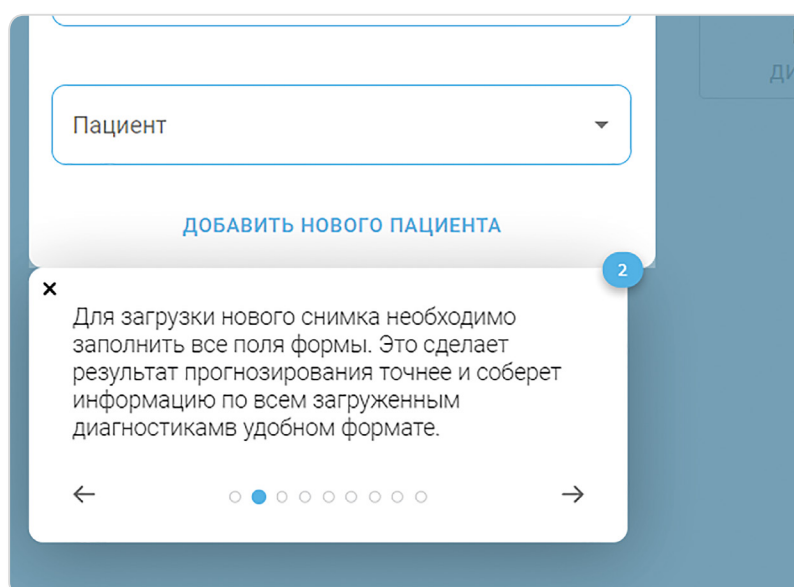


Рисунок 9. Пример вызова интерактивной инструкции.

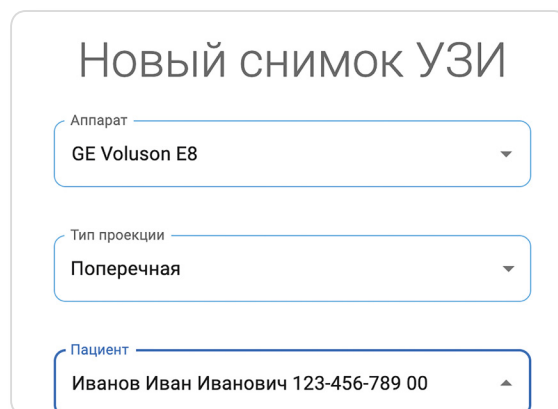


Рисунок 10. Заполнение полей «Аппарат», «Тип проекции», «Пациент».

Заполняем оставшиеся поля для загрузки снимка и выбираем файл на устройстве (рис. 10 и 11). Заполнение дополнительных данных по диагностике является обязательной частью процесса загрузки снимка. Связано это с тем, что данное действие сделает результат прогнозирования точнее и соберет информацию по всем ранее загруженным изображениям в удобном формате. К тому же сам процесс не занимает много времени.

К необходимым для заполнения полям относятся: тип аппарата, на котором проводилось УЗ-исследование, тип проекции исследования (продольная или поперечная), ФИО и номер СНИЛС. Загружаемый файл может быть в любом формате из *.jpg, *.png, *.tiff или *.dcm.

Каждый из форматов изображения интеллектуальная система обрабатывает схожим образом и со схожей точностью. Но при этом при загрузке снимка стоит обращать внимание на визуальное качество снимка и его разрешение. Как и человеческий глаз, система лучше распознает более качественные изображения.

Характеристики узловых образований заносят в форму, представленную на рис. 12.

После заполнения всех необходимых полей формы и их загрузки в систему нажимаем на кнопку «Провести диагностику», которая становится доступной (рис. 13). После нажатия снимок отправляется на анализ искусственному интеллекту, и при соблюдении всех условий мы увидим сообщение о начале процесса прогнозирования.

В силу того, что анализ снимков искусственным интеллектом — трудоемкий и длительный (в случае длинной ультразвуковой кинопетли) процесс, прогнозирование может занимать несколько минут. На этот случай предусмотрена возможность параллельной загрузки новой информации для обработки других случаев, чтобы не тратить время на ожидание результатов. При этом к загруженным снимкам всегда можно будет вернуться из карты пациента.

Результат обработки данных интеллектуальными алгоритмами

Результаты прогнозирования можно посмотреть сразу при нажатии на клавишу «Посмотреть результат» (рис. 13 и 14). Но при необходимости можно продолжить

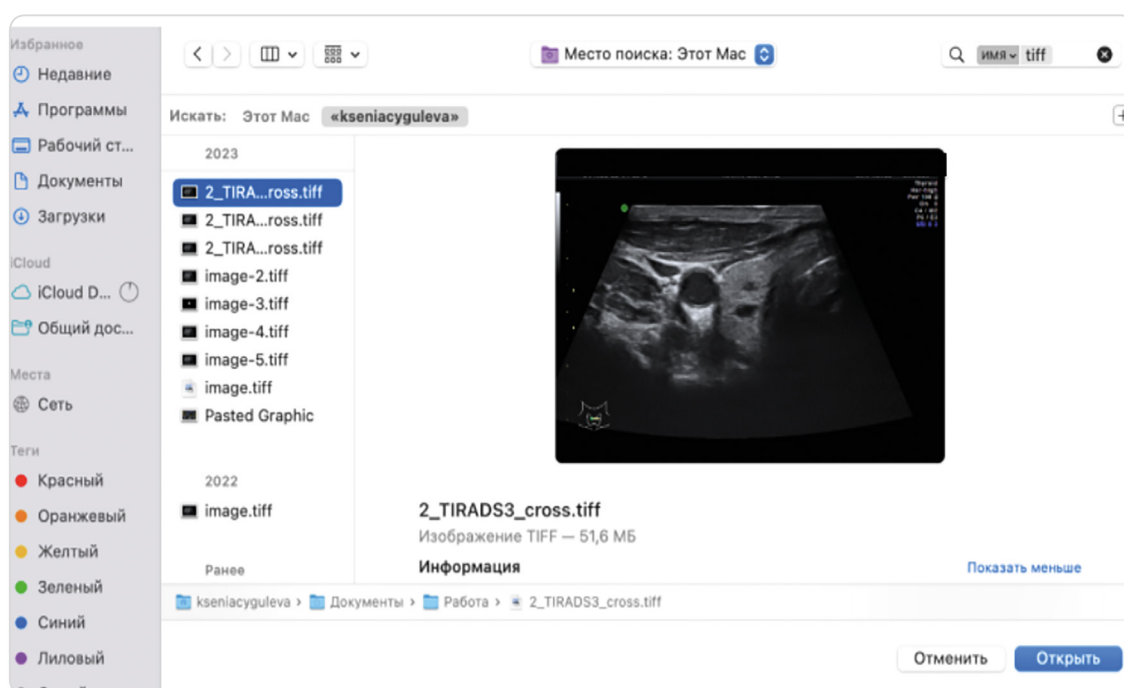


Рисунок 11. Интерфейс для выбора файла с ультразвуковым изображением щитовидной железы.

Рисунок 12. Форма эхографических признаков.

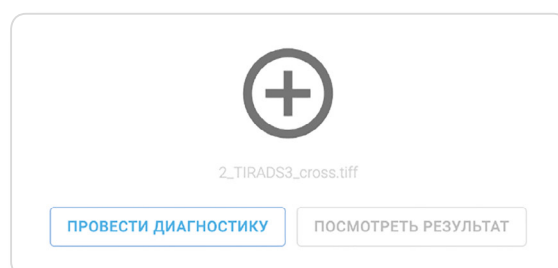


Рисунок 13. Запуск процесса прогнозирования.

Рисунок 14. Страница просмотра результата прогнозирования.

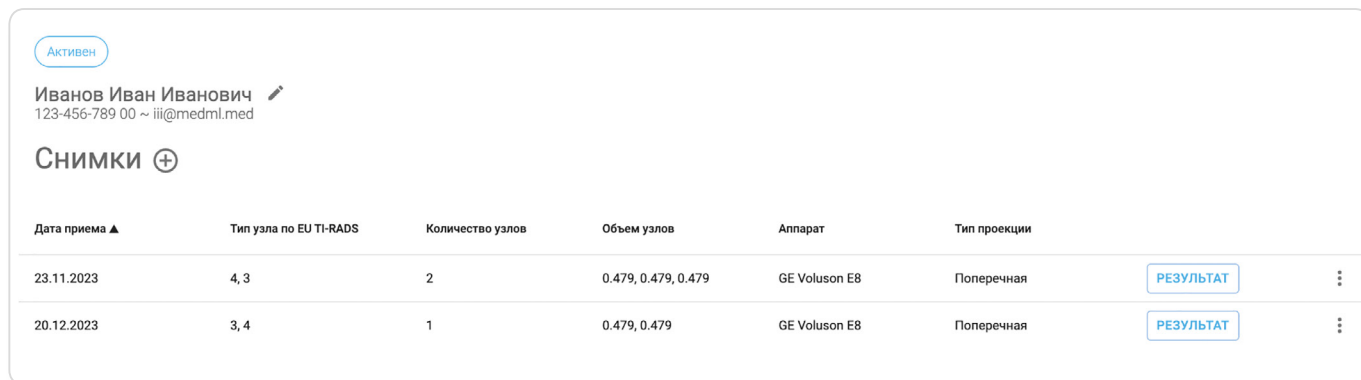


Рисунок 15. Страница карты пациента.

загрузку и открыть результат уже из карты пациента (рис. 15).

В поле над информацией о пациенте показан результат обработки. Если результат проверен и подтвержден специалистом — иконка и надпись изменятся на соответствующие подтверждению. Это позволяет отследить, была ли проведена проверка выполненной диагностики и является ли результат подтвержденным для дальнейшего использования другими специалистами.

Информация о пациентах и загруженных диагностических данных представлена в системе в виде интерактивной таблицы основных реквизитов всех наблюдаемых пациентов. Информация в этом разделе не изменяется и не удаляется, что позволяет вернуться и проанализировать результаты проведенных ранее исследований.

Интеллектуальный алгоритм определяет не только категорию EU-TIRADS, но и положение всех узлов на снимке с распределением вероятности принадлежности узлов к определенным классам. Итоговые результаты прогнозирования представляются в удобном формате для проверки и дальнейшего использования (рис. 15).

В текущем разделе с распределением по категориям EU-TIRADS указаны типы узловых образований. Первый список отвечает за типы, спрогнозированные алгоритмами веб-сервиса. Второй — за типы, выявленные медицинским специалистом. Если результат анализа диагностики не был подтвержден, второй список останется пустым. Реализована также возможность поддержки полностраничного отображения и редактирования многостраничных *.TIFF-файлов, что особенно важно при работе в медицинской сфере с форматом DICOM, *.dcm.

Корректировка и подтверждение результатов обработки

Процесс сбора данных является крайне длительным и трудоемким для врачей. Поэтому, чтобы облегчить подтверждение результатов обработки, внедрена возможность сегментирования и редактирования результатов автоматической сегментации в реальном времени. Врач может легко исправить предложенную компьютером границу узла или добавить новый узел и указать его категорию EU-TIRADS. После нажатия кнопки «отправить» изменения появятся у разработчиков, и они смогут использовать эти новые данные для дообучения моделей.

Работы с изображениями производится по следующему сценарию:

- 1) открытие результатов диагностики;
- 2) переход к разделу изменения результатов;
- 3) при положительной оценке результатов прогнозирования — копирование результатов, представленных системой;
- 4) изменение типа узла и его границ при необходимости (рис. 16);
- 5) добавление новых узлов при необходимости (рис. 17);
- 6) сохранение внесенных изменений.

Консультация с экспертом

Для работы в удаленных районах в системе реализован режим взаимодействия с экспертами в виде экспертной почты. Эксперты входят в состав штатного персонала веб-сервиса и зарегистрированы в нем соответствующим образом. С ее помощью можно просматривать снимки, пришедшие на экспертизу, запрашивать дополнительную информацию, необходимую для формирования экспертного мнения. Однако в некоторых «сложных» клинических случаях функционал веб-сервиса автоматизированного анализа и экспертной оценки не достаточен для формирования экспертного мнения. В таком случае будет указана необходимость проведения повторного ультразвукового исследования ЩЖ.

Для отправки результатов диагностики на экспертизу более опытному специалисту необходимо выполнить следующие операции:

- 1) открыть историю диагностик пациента (рис. 14);
- 2) нажать на клавишу «Отправка эксперту»;
- 3) заполнить поля формы и выбрать интересующих специалистов (рис. 18);
- 4) отслеживать ответ в разделе «Почта» (рис. 19–20).

Формирование и печать заключения

В качестве дополнительных элементов работы отметим выгрузку. Реализован механизм заполнения эхографических признаков диагностики по предложенной форме, после заполнения которой можно получить заключение в формате *.pdf. Заключение, которое можно сформировать в системе, может быть настроено на функциональные и юридические требования медицинской организации. Для выгрузки заключения врачу-диагносту необходимо открыть результаты прогнозирования и нажать на кнопку «Скачать заключение».



Рисунок 16. Изменение выделенных границ узлового образования.



Рисунок 17. Выделение нового новообразования.

← Отправка эксперту

Пациент: Иванов Иван Иванович
Диагностика от: 31.03.2024

Тема
Определение результатов диагностики

Комментарий

Тип узла по EU TI-RADS
5

☐	ФИО специалиста ▲	Медицинская организация	Об эксперте
☐	Петров Петор Петрович	НМИЦ Э, врач УЗД	Экспертный опыт не указан
☐	Цыгулева Ксения Владимировна	НИЯУ МИФИ, должность не указана	Экспертный опыт не указан

Строк на странице 10 1-7 из 7

ОТПРАВИТЬ

Рисунок 18. Заполнение формы для отправки на экспертизу.

Определение результатов диагностики

28.01.2024

Специалисты
Иванов Иван
Петров Петр

Медицинская организация
НМИЦ Э, врач УЗД
НМИЦ Э, врач-эндокринолог

ОБСУЖДЕНИЕ

Рисунок 19. Раздел экспертной почты (Личный кабинет эксперта).

← Иванов Иван Иванович
СНИЛС:123-456-789 00

СНИМКИ ^

Тип узла: 4, 4, 3
23.11.2023
Проекция: Поперечная

Тип узла: 3, 4
20.12.2023
Проекция: Поперечная

Тип узла: 3
20.12.2023
Проекция: Продольная

Тип узла: 5
20.12.2023
Проекция: Поперечная

Тип узла: 5
20.12.2023
Проекция: Поперечная

Тип узла: 5, 4, 3, 2
20.12.2023
Проекция: Поперечная

Тип узла: 4
20.12.2023
Проекция: Поперечная

Тип узла: 3
10.01.2024
Проекция: Поперечная

Тип узла: 3
10.01.2024
Проекция: Продольная

Тип узла: 3
10.01.2024
Проекция: Поперечная

Тип узла: 5
10.01.2024
Проекция: Продольная

Тип узла
10.01.2024
Проекция

Тип узла: 3
TIR
20.12.2023

admin admin admin
Место работы не указано, должность не указана

Сообщение

ОТПРАВИТЬ

?

Рисунок 20. Раздел экспертной почты (Личный кабинет обычного пользователя).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проектирование и внедрение систем, направленных на ассистирование медицинских специалистов и на поддержку принятия диагностических решений, является одним из наиболее актуальных направлений в создании ПО. При этом большинство разработок построены на внедрении искусственного интеллекта и машинного обучения при анализе медицинских изображений и результатов клинических исследований [9]. Большинство опубликованных за последнее десятилетие исследований в этой предметной области не затрагивают вопросы эндокринологии и тиреоидологии, а значительная часть публикаций по рассматриваемой нозологии не направлена на диагностирование по снимкам УЗД [10].

В настоящее время большинство медицинских организаций в РФ использует искусственный интеллект как основу разрабатываемого ПО. В качестве аналогов подобных представленной в исследовании систем могут быть рассмотрены: MDDC от компании «СберМедИИ», Цельс и IRA Labs [11–12]. При этом эндокринология, тиреоидология и УЗИ в целом не входят в список активно исследуемых нозологий, что делает представленное исследование уникальным и не имеющим прямых аналогов.

Рассматривая смежные области, исследования [13–14] подтверждают необходимость внедрения подобных решений в процессы здравоохранения, что подтверждает результаты и ценность настоящего исследования. Цифровизация диагностических процессов и длительное хранение результатов диагностики является одним из ключевых сфер развития здравоохранения.

Следует отметить, что в исследовании [15] рассматриваются вопросы о влиянии качества и объема обучающей выборки на результаты обучения нейросетевых моделей. При проведении экспериментов с глубокими нейросетевыми архитектурами, обученными на медицинских данных, показано, что недостаточный объем обучающих данных влечет за собой низкие показатели точности работы моделей. Кроме того, качество определения категории EU-TIRADS с использованием не участвующих в разработке веб-сервиса аппаратов УЗИ, можно установить при непосредственном тестировании изображений, полученных с их помощью. К настоящему времени мы получали кинопетли с УЗ-аппаратов GE Voluson E8 и GE Logiq E.

Погрешность решения задачи классификации в соседствующих категориях на данный момент не превышает 15% и будет уменьшаться с увеличением числа случаев (объема данных), на которых производится обучение. Возможность прямого сравнения качества работы интеллектуальных алгоритмов, визуализируя узловые образования *in vivo* на разных УЗ-аппаратах, не рассматривается ввиду соблюдения этических норм.

Интерпретация признаков узловых образований ЩЖ, таких как экзогенность, на данный момент не реализована в предложенной версии системы. Модели в основе интеллектуальных алгоритмов разработаны на основе характеристик изображения разных порядков, сложно поддающихся интерпретации. Например, интенсивность ультразвукового изображения (экзогенность) можно отнести к характеристике первого порядка, что сейчас достаточно ясно практикующему врачу. Характеристики

матрицы пространственной смежности уровней серого, матрицы длин серий уровней серого, матрицы размеров областей уровня серого, полученные при предварительной обработке исходного изображения, являются характеристиками второго порядка, что сложно для восприятия. Применение характеристик изображений разных порядков позволяет использовать исходный набор изображений лучшим образом для построения прогностических моделей категоризации узловых образований. Дополнительно, говоря об интерпретации УЗ-изображения узлового образования, можно поставить задачу автоматической генерации заключения врача ультразвуковой диагностики по предоставленным изображениям ЩЖ и дополнительных клинических данных в интеллектуальную систему. Так, применение больших лингвистических моделей (англ. LLM — large language model) и вопрос-ответных (англ. QA — question answering) систем позволяет выявить набор токенов (ключевых элементов текста) и их взаимного расположения в существующих текстовых данных описания узловых образований ЩЖ и создать текст, приближенный к тому, что предложит врач ультразвуковой диагностики в каждом конкретном случае. Однако разработка алгоритмов автоматической генерации текста сталкивается с проблемой большого разнообразия обучающей выборки, что снижает качество работы алгоритмов.

Данные выводы подтверждают необходимость участия медицинских специалистов в процессах стандартизации УЗИ и цифровизации не только для развития непосредственно ПО, но и для формирования богатой выборки диагностических данных. Каждая новая группа клинических случаев требует отдельного внимания, поэтому вопрос формирования качественного набора данных всегда актуален. Так, например, на данный момент система обучена на наборе данных, в которых присутствует всего 6 случаев узловых образований с гистологически установленным медуллярным раком ЩЖ, что накладывает ограничения на область ее применения.

Рассматриваемый в настоящем исследовании подход является универсальным для применения, как и на других этапах клинических диагностик узловых образований ЩЖ, так и в других областях медицины. Подобного рода автоматизация может рассматриваться к внедрению на всех этапах диагностического процесса, что способно существенно повысить не только качество и эффективность предоставляемых медицинских услуг, но и снизить риск пролонгации лечения и гипердиагностики. Дальнейшие исследования могут быть направлены не только на развитие конкретной предметной области, но и расширены для применения в решении проблем цитологии, гистологии и генетики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отметим, что для корректной работы системы необходимо ее периодическое дообучение на новых снимках/кинопетлях. Так как рост объема медицинских данных, на которых система учится, является залогом улучшения точностных характеристик выполненных диагностических действий, а привлечение нескольких врачей ультразвуковой диагностики со своими собственными методиками исследований позволит настроить адаптивный

интерфейс системы на конкретную группу врачей. В процессе работы система дообучается и как бы «наращивает» опыт работы, однако это требует времени наработки и вычислительных ресурсов.

Безусловно, существуют пределы точности, специфичности, чувствительности работы любой информационной системы, ограниченные предлагаемым функционалом, качеством направляемого материала на экспертизу и уровнем квалификации штатного персонала.

Важно также отметить, что система в том виде, в котором существует в настоящее время, не ориентирована на замену врача УЗИ, а лишь помогает оценить по изображению наиболее вероятную категорию узлового образования согласно системе EU-TIRADS, очертить границы новообразований ЩЖ и получить альтернативное мнение зарегистрированного в системе эксперта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники 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».

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mathur P, Mishra S, Awasthi R, Khanna A, Maheshwari K, et al. Artificial Intelligence in Healthcare: 2021 Year in Review. doi: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.25350.24645/1>
- Słowińska-Klencka D, Popowicz B, Klencki M. Real-Time Ultrasonography and the Evaluation of Static Images Yield Different Results in the Assessment of EU-TIRADS Categories. *J Clin Med*. 2023;12(18):5809. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12185809>
- Peng S, Liu Y, Lv W, et al. Deep learning-based artificial intelligence model to assist thyroid nodule diagnosis and management: a multicentre diagnostic study. *Lancet Digit Heal*. 2021. doi: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00041-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00041-8)
- Ha EJ, Lee JH, Lee DH, et al. Artificial Intelligence Model Assisting Thyroid Nodule Diagnosis and Management: A Multicenter Diagnostic Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(2):527-535. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad503>
- Трухин А.А., Захарова С.М., Дунаев М.Е., Исаева М.П., Гармаш А.А., Трошина Е.А. Роль искусственного интеллекта в дифференциальной ультразвуковой диагностике узловых образований щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2022. — Т.18. — №2. С. 32-38. <https://doi.org/10.14341/ket12730>
- Фартушный Э.Н., Сыч Ю.П., Фартушный И.Э., Кошечкин К.А., Лебедев Г.С. Стратификация узловых образований щитовидной железы по категориям Eu-TIRADS с использованием трансферного обучения сверточных нейронных сетей // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2022. — Т.18. — №2. <https://doi.org/10.14341/ket12724>
- Manae AV, Trukhin AA, Zakharova SM, Troshina EA, Mokrysheva NG, Garmash AA. Textural Statistical Features of Ultrasound Imaging of Thyroid Nodules in the Assessment of Malignancy Status. *Phys At Nucl*. 2023;86(11):2500-2506. doi: <https://doi.org/10.1134/S1063778823110297>
- Цыгулева К.В., Ложкин И.А., Королев Д.В., Зайцев К.С., Дунаев М.Е., Гармаш А.А., и др. 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. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12757>
- Jhade S, Gangavarapu S, Channabasamma Rozhdestvenskiy O. Smart Medicine: Exploring the Landscape of AI-Enhanced Clinical Decision Support Systems. *MATEC Web of Conferences*. 2024;392. doi: <https://doi.org/10.1051/mateconf/202439201083>
- Hong N, Park H, Rhee Y. Machine Learning Applications in Endocrinology and Metabolism Research: An Overview. *Endocrinol Metab*. 2020;35(1):71-84
- Гусев А.В., Владимировский А.В., Шарова Д.Е., Арзамасов К.М., Храмов А.Е. Развитие исследований и разработок в сфере технологий искусственного интеллекта для здравоохранения в Российской Федерации: итоги 2021 года. 2022. — Т. 3. doi: <https://doi.org/10.17816/DD107367>
- Комарь П.А., Дмитриев В.С., Ледяева А.М., Шагеркин И.А., Зеленский М.М. Рейтинг стартапов искусственного интеллекта: перспективы для здравоохранения России. // *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. — 2021 г. — Т. 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rejting-startapov-iskusstvennogo-intellekta-perspektivy-dlya-zdravoohraneniya-rossii>
- Afridi A, Khan S. Digital transformation in healthcare rehabilitation: a narrative review. 2024;12:16-30. doi: <https://doi.org/10.5937/jpmnt12-48336>
- Grigorieva N, Demkina A, Korobeynikova A. Digitalization in the Russian healthcare: barriers to digital maturity. *Population and Economics*. 2024;8:1-14. doi: <https://doi.org/10.3897/popecon.8.e111793>
- Toldo M, Maracani A, Michieli U, Zanuttigh P. Unsupervised Domain Adaptation in Semantic Segmentation: A Review. *Technologies*. 2020;8:35. doi: <https://doi.org/10.3390/technologies8020035>
- База данных №2023624099. База размеченных данных для решения задач классификации EU-TIRADS, автоматических детекции (локализации) и сегментации узловых образований щитовидной железы, дата государственной регистрации 21.10.2023 г.
- Программа для ЭВМ №2023685308. Интеллектуальный ассистент врача ультразвуковой диагностики узловых образований щитовидной железы, дата государственной регистрации 24.10.2023 г.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Трухин Алексей Андреевич**, к.т.н. [Alexey A. Trukhin, PhD]; адрес: 117292 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, к. 2 [address: 11 bld 2, Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>; eLibrary SPIN: 4398-9536; e-mail: alexey.trukhin12@gmail.com

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

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

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

Солдатова Татьяна Васильевна, к.м.н. [Tatyana V. Soldatova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-3118>;

eLibrary SPIN: 1305-8829; e-mail: Soldatova.Tatyana@endocrincentr.ru

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

e-mail: AAGarmash@mephi.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 25.04.2024. Рукопись одобрена: 10.06.2024. Received: 25.04.2024. Accepted: 10.06.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Захарова С.М., Цыгулева К.В., Ложкин И.А., Королев Д.В., Трухин А.А., Зайцев К.С., Солдатова Т.В., Гармаш А.А. Применение искусственного интеллекта в ультразвуковой диагностике узловых образований щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №1. — С. 15-29. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12782>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Zakharova SM, Tsyguleva KV, Lozhkin IA, Korolev DV, Trukhin AA, Zajtsev KS, Soldatova TV, Garmash AA. Application of artificial intelligence in ultrasound diagnostics of thyroid nodules. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(1):15-29. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12782>

ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА ДАННЫХ ВСЕРОССИЙСКОГО РЕГИСТРА



© Е.В. Ковалева, Р.Х. Салимханов*, А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, А.П. Першина-Милютин, Е.Е. Бибик, А.М. Горбачева, О.К. Викулова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Хронический гипопаратиреоз (ГипоПТ) — относительно редкое эндокринное заболевание, адекватный контроль за которым требует назначения многокомпонентной пожизненной терапии. Отсутствие стойкой компенсации ГипоПТ ассоциируется с развитием как ранних, так и отсроченных осложнений, включая функциональную и структурную патологию почек, катаракту, кальцификацию головного мозга, нарушения ритма и/или проводимости сердца и других.

ЦЕЛЬ. Изучить ассоциации клинических, лабораторно-инструментальных параметров, а также принимаемой терапии с долгосрочными осложнениями хронического ГипоПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обсервационное, непрерывное исследование основано на данных Всероссийского регистра пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим ГипоПТ, в исследование включены 1776 пациентов из 81 региона Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследуемой популяции хотя бы одно из ассоциированных с ГипоПТ осложнений имели 26,3% пациентов ($n=467$), из них наиболее часто выявлялся нефролитиаз/нефромикролитиаз — у 33,4%. Нефрокальциноз был диагностирован у 10,7% и чаще носил двухсторонний характер (93,5%). У 17,4% пациентов наблюдалось значимое снижение рСКФ, соответствующее хронической болезни почек (ХБП) 3а-5 стадиям. Катаракта наблюдалась в 34,7% случаев. Статистически значимые ассоциации были получены для продолжительности заболевания с нарушением фильтрационной функции почек ($p<0,001$), нефрокальцинозом/нефролитиазом ($p=0,001$) и катарактой ($p<0,001$). У пациентов с худшей функцией почек регистрировались более высокие значения ионизированного кальция крови ($p=0,0071$) и более низкие — фосфора крови ($p=0,002$). Катаракта преимущественно диагностировалась у пациентов старшей возрастной группы ($p<0,001$), преобладала при наличии гипокальциемии по уровню ионизированного кальция ($p=0,001$). Среди пациентов, которым выполнялась МСКТ головного мозга в связи с неврологической симптоматикой, кальцификация базальных ганглиев отмечалась в более чем половине случаев (56,2%). Кальцификация структур головного мозга ассоциировалась с более молодым возрастом пациентов ($p<0,001$), гиперфосфатемией ($p<0,001$), гипомагниемией ($p=0,010$). При анализе влияния принимаемой медикаментозной терапии на развитие осложнений статистически значимые ассоциации прослеживались между кальцификацией структур головного мозга и более высокими дозами альфакальцидола и карбоната кальция ($p=0,007$, ТКФ₂, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0=0,011$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ представленной базы данных выявил ряд ассоциаций между клиническими, лабораторно-инструментальными параметрами и долгосрочными осложнениями ГипоПТ. Наиболее значимыми факторами развития почечной патологии и катаракты являются продолжительность заболевания, а также нецелевые показатели кальций-фосфорного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопаратиреоз; осложнения; прогноз осложнений; хроническая болезнь почек.

COMPLICATIONS OF CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM ACCORDING TO ANALYSIS DATABASE RUSSIAN REGISTRY

© Elena V. Kovaleva, Rustam K. Salimkhanov*, Alina R. Elfimova, Anna K. Eremkina, Anastasia P. Pershina-Miliutina, Ekaterina E. Bibik, Anna M. Gorbacheva, Olga K. Vikulova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND. Chronic hypoparathyroidism (HypoPT) is a relatively rare endocrine disorder. Adequate control of the disease requires the prescription of lifelong multicomponent therapy. Lack of sustained compensation of HypoPT is associated with the development of both early and delayed complications, including functional and structural renal pathology, cataracts, cerebral calcification, cardiac rhythm and/or conduction disorders, and others.

AIM. To study the associations of clinical, laboratory and instrumental parameters, as well as the medical therapy, with long-term complications of chronic HypoPT.

MATERIALS AND METHODS. The observational, continuous study was based on the data of the Russian Registry of Patients with Chronic Postoperative and Nonsurgical HypoPT; 1776 patients from 81 regions of the Russian Federation were included in the study.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



RESULTS. In the study population, 26,3% of patients (n=467) had at least one of the HypoPT complications, among them nephrolithiasis/nephromicrolithiasis was diagnosed in 33,4%. Nephrocalcinosis was observed in 10,7% and was more often bilateral (93,5%). In 17,4% of patients there was a significant decrease in GFR, corresponding to CKD stages 3a-5. Cataract was present in 34,7% of patients with chronic HypoPT. Statistically significant associations were found for disease duration with impaired renal filtration function ($p<0,001$), nephrocalcinosis/nephrolithiasis ($p=0,001$) and cataract ($p<0,001$). Patients with impaired renal function had higher serum ionized calcium level ($p=0,0071$) and lower phosphorus level ($p=0,002$). Cataract was predominantly diagnosed in patients of older age group ($p<0,001$), predominant in the presence of hypocalcemia by ionized calcium level ($p=0,001$). In patients undergoing brain MSCT for neurological symptoms, basal ganglia calcifications were detected in more than half of the cases (56,2%). Brain calcification was associated with younger patient age ($p<0,001$), hyperphosphatemia ($p<0,001$), hypomagnesemia ($p=0,010$). Statistically significant associations were observed between calcification of brain structures and higher doses of alfacalcidol and calcium carbonate ($p=0,007$).

CONCLUSION. The analysis of the database revealed a number of associations between clinical, laboratory and instrumental parameters and long-term complications of HypoPT. The most significant factors in the development of renal pathology and cataracts are the duration of the disease, as well as off-target indicators of calcium-phosphorus metabolism.

KEYWORDS: hypoparathyroidism; complications; predicting complications; chronic kidney disease.

ОБОСНОВАНИЕ

Гипопаратиреоз (ГипоПТ) — редкое заболевание эндокринной системы, характеризующееся снижением или полным отсутствием секреции паратгормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ) и, как следствие, развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии [1].

В зависимости от продолжительности и обратимости заболевания выделяют транзиторный (послеоперационный (п/о), функциональный) и хронический ГипоПТ. Основной этиологический фактор, способствующий развитию хронического ГипоПТ, — хирургическое вмешательство на органах шеи (~75% случаев), приводящее к непосредственному повреждению/удалению ОЩЖ или нарушению их кровоснабжения [2]. П/о ГипоПТ расценивается как хронический при сохранении неадекватно низкой секреции ПТГ и гипокальциемии в течение более чем 6–12 месяцев после хирургического лечения [3]. Другими, более редкими причинами ГипоПТ могут быть аутоиммунный и генетически-опосредованный ГипоПТ в рамках различных заболеваний. В ряде случаев генез ГипоПТ остается неизвестным, что расценивается как идиопатическая форма заболевания [4]. Отдельно выделяют функциональный ГипоПТ, например, вследствие тяжелой гипомagneмии, который чаще носит обратимый характер [5].

Эпидемиологические характеристики ГипоПТ все еще нуждаются в уточнении в связи с отсутствием достаточного количества крупных исследований. Данные о распространенности ГипоПТ варьируют в разных странах и составляют примерно 37/100 000 человек в США, из которых 8/100 000 нехирургической (н/х) этиологии, 22/100 000 в Дании, где н/х ГипоПТ 2,3/100 000 случаев и 10,2/100 000 человек в Норвегии [6, 7]. В Российской Федерации (РФ) распространенность хронического ГипоПТ достоверно неизвестна. Согласно данным Всероссийского регистра, созданного с целью улучшения эпидемиологического контроля над заболеванием, на 01.01.2024 г. она составила 0,8/100 000 человек, что, безусловно, не отражает истинную ситуацию и требует последующего накопления и анализа информации.

Клинические проявления ГипоПТ различны, их вариабельность зависит от степени выраженности гипокальциемии и скорости ее возникновения. Резкое снижение концентрации кальция крови потенцирует нервно-мышечную возбудимость, способствуя спазмам, парестези-

ям, судорогам мышечной ткани [8]. Кроме того, тяжелая гипокальциемия может привести к бронхо- и/или ларингоспазму и, как следствие, остановке дыхания.

Согласно данным крупного систематического обзора 93 исследований (более 18 000 участников) наиболее распространенными осложнениями хронического ГипоПТ являются нефрокальциноз/нефролитиаз (медиана распространенности среди всех исследований 15%), ХБП (12%), катаракта (17%), судороги (11%), нарушения ритма (7%) и ишемическая болезнь сердца (7%), а также депрессия (9%) и инфекционные заболевания (11%) [9]. Для пациентов с ГипоПТ по сравнению с общей популяцией характерна большая частота структурных и функциональных нарушений почек, что зависит от длительности заболевания, наличия гиперкальциурии. Нефролитиаз/нефрокальциноз временно могут оставаться бессимптомными, поэтому в указанной группе необходим регулярный инструментальный скрининг (ультразвуковое исследование (УЗИ) или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)) с целью динамического контроля изменений и их коррекции при наличии показаний. Несмотря на достижение лабораторной компенсации заболевания у части пациентов с хроническим ГипоПТ, получающих стандартную терапию препаратами витамина D и кальция, могут развиваться психоневрологические нарушения. Кальцификация структур головного мозга чаще протекает без клинических проявлений, однако на ее фоне могут возникать когнитивные [10] и даже органические аффективные расстройства [11].

Пациенты с хроническим ГипоПТ, вне зависимости от причин его развития, нуждаются в пожизненной многокомпонентной терапии, регулярном мониторинге показателей кальций-фосфорного обмена, а также индивидуальном подходе к выбору оптимальной тактики ведения. Отсутствие динамического наблюдения увеличивает риски развития как ранних, так и отсроченных осложнений ГипоПТ, что может существенно сказаться на качестве жизни пациентов [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить ассоциации клинических, лабораторно-инструментальных параметров, а также принимаемой терапии с долгосрочными осложнениями хронического ГипоПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное, непрерывное исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва).

Техническая разработка и запуск регистра с онлайн-вводом данных были осуществлены в 2020 г. (<http://gipropt.clin-reg.ru/>). Регистр представляет собой информационно-аналитическую платформу, состоящую из блока для внесения информации о пациентах (в режиме «визитов») и аналитического блока. В настоящем исследовании проанализированы ретроспективные данные пациентов по первому «визиту», внесенные в Российский онлайн-регистр хронического п/о и н/х ГипоПТ в период с 07.2020 по 06.2024 гг.

В базу данных вошли пациенты с хроническим п/о и н/х ГипоПТ всех возрастов. Диагноз хронического п/о ГипоПТ устанавливался на основании результатов лабораторных исследований: стойкая гипокальциемия (концентрация кальция крови ниже нижней границы референсного диапазона) в сочетании со сниженной или низконормальной концентрацией ПТГ крови не менее чем через 6 месяцев после хирургического вмешательства на органах шеи. Коды по МКБ-10 для включения пациентов в регистр: E89.2 (ГипоПТ, вторичный по отношению к процедурам), E20.8 (другие типы ГипоПТ), E20.0 (идиопатический ГипоПТ), D82.1 (синдром Ди Джорджи), E31.0 (аутоиммунная полигландулярная недостаточность). Критерии исключения: функциональный ГипоПТ (в результате нарушения метаболизма магния); транзиторный п/о ГипоПТ (длительность заболевания менее 6 месяцев), псевдоГипоПТ. Все клинические данные пациентов собирались анонимно с использованием онлайн-медицинской карты на платформе регистра. Информированные согласия были получены в соответствии с общим разрешением на обработку персональных данных для научных исследований.

Нами были проанализированы следующие данные: демографические показатели (пол, возраст); длительность ГипоПТ; гормональный и биохимический анализы крови (ПТГ, 25(ОН)витамин D (25(ОН)D), кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, магний, альбумин, щелочная фосфатаза, креатинин с расчетом СКФ по СКD-EPI, креатинфосфокиназа), анализ суточной мочи на кальций; долгосрочные осложнения заболевания; медикаментозная терапия (дозы препаратов кальция, витамина D). Для всех лабораторных показателей использовался референсный интервал конкретной лаборатории с обязательным указанием нижней и верхней границ. Наличие или отсутствие осложнений, связанных с хроническим ГипоПТ, основывалось на результатах лабораторного и инструментального исследований.

Все данные были собраны и проанализированы в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России как в координирующем учреждении.

Принципы расчета объема выборки

Расчет объема выборки не требовался.

Статистический анализ

Проведен с использованием прикладной программы Statistica 13 (Tibco, США) и языка программирования Python 3.9. Описательная статистика количественных данных представлена медианами и интерквартильными диапазонами ($Me [Q_1; Q_3]$), качественных данных — в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применялся тест Манна-Уитни (U-тест), для сравнения трех независимых групп — критерий Краскелла-Уоллиса. Сравнительный анализ качественных признаков выполнялся с помощью двухстороннего точного критерия Фишера (ТКФ₂). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бенджамини-Хохберга, корректируя критический уровень значимости.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическим комитетом (протокол №1 от 22.01.2020 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество пациентов в регистре, вошедших в исследование, составило 1776 человека из 81 региона РФ. В большинстве случаев диагностировался хронический п/о ГипоПТ — у 1244 пациентов (70,0%); н/х ГипоПТ — у 531 (30,0%), из которых идиопатический — у 390 (73,4%), аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) 1 типа — у 80 (15,1%), другие синдромальные формы ГипоПТ, обусловленные генетическими мутациями (за исключением АПС 1 типа), — у 15 (2,8%) и ГипоПТ иной этиологии — у 46 (8,7%). В исследуемой популяции хотя бы одно из ассоциированных с ГипоПТ осложнений имели 26,3% пациентов (n=467).

Структурная и функциональная патология почек

УЗИ и МСКТ почек были выполнены 24,2% (n=430) пациентам, среди которых нефролитиаз/нефромикролитиаз был диагностирован у 33,4% (n=137), а нефрокальциноз — у 10,7% (n=31). Нефрокальциноз чаще носил двухсторонний характер — 93,5% (n=29).

По данным сравнительного анализа, частота нефрокальциноза/нефролитиаза статистически значимо ассоциировалась с большей длительностью ГипоПТ ($p=0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0=0,003$, табл. 1). Кроме того, были выявлены тенденции к повышению частоты данного осложнения для пациентов более молодого возраста ($p=0,010$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0=0,005$) и при применении высоких доз альфакальцидола и карбоната кальция ($p=0,023$, ТКФ₂, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0=0,008$). Значимых ассоциаций между другими показателями кальций-фосфорного обмена и структурной патологией почек выявлено не было.

Данные по уровню креатинина и рСКФ были доступны более чем в 60% наблюдений (n=1130), среди них в 17,4% случаев определялось значимое снижение рСКФ, соответствующее ХБП 3а-5 стадиям (рСКФ

Таблица 1. Сравнение основных демографических характеристик, показателей кальций-фосфорного обмена и медикаментозной терапии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом в подгруппах со структурным нарушением почек и без них на первом «визите»

Признак		Структурная патология почек есть		Структурной патологии почек нет		P	P ₀
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)		
Пол	Ж	159	134 (84%)	1617	1403 (87%)	0,394 ²	0,032
	М		25 (16%)		214 (13%)		
Возраст, лет		159	53 [37; 66]	1617	59 [43; 68]	0,010 ¹	0,005
Длительность заболевания, лет		159	7 [5; 13]	1616	6 [3; 12]	0,001¹	0,003
Кальций общ., ммоль/л		148	2,11 [1,98; 2,30]	1304	2,20 [2,00; 2,27]	0,219 ¹	0,018
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л		95	2,09 [1,91; 2,22]	362	2,08 [1,89; 2,25]	0,533 ¹	0,037
Кальций ионизир., ммоль/л		97	1,02 [0,93; 1,10]	704	1,05 [0,95; 1,12]	0,201 ¹	0,016
ПТГ, пг/мл или пмоль/л		17	4,3 [1,4; 8,6]	27	2,9 [0,5; 4,6]	0,262 ¹	0,021
Фосфор, ммоль/л		135	1,51 [1,31; 1,76]	794	1,48 [1,30; 1,70]	0,358 ¹	0,029
Магний, ммоль/л		106	0,74 [0,70; 0,80]	413	0,76 [0,70; 0,81]	0,553 ¹	0,039
Щелочная фосфатаза, Ед/л		85	65 [54; 96]	285	71 [52; 110]	0,477 ¹	0,034
Креатинин, мкмоль/л		137	75,5 [65,8; 90,0]	1018	73,8 [67,0; 85,0]	0,268 ¹	0,024
pСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²		121	80 [61; 93]	938	77 [65; 92]	0,770 ¹	0,047
25(ОН)витамин D, нг/мл		34	31,6 [21,9; 44,0]	190	30,8 [24,0; 41,0]	0,914 ¹	0,050
Креатинфосфокиназа, Ед/л		38	130,0 [84,8; 215,8]	77	124,0 [82,0; 204,0]	0,647 ¹	0,042
Кальций сут. мочи, ммоль/сут.		94	6,3 [4,2; 8,5]	282	5,3 [3,1; 8,6]	0,063 ¹	0,013
Суточная доза альфакальцидола	≤2 мкг/сут.	111	85 (77%)	787	634 (81%)	0,313 ²	0,026
	>2 мкг/сут.		26 (23%)		153 (19%)		
Суточная доза карбоната кальция	≤2000 мг/сут.	121	94 (78%)	800	633 (79%)	0,720 ²	0,045
	>2000 мг/сут.		27 (22%)		167 (21%)		
Суточная доза альфакальцидола и карбоната кальция	≤2 мкг/сут. + ≤2000 мг/сут.	80	64 (80%)	457	409 (89%)	0,023 ²	0,008
	>2 мкг/сут. + >2000 мг/сут.		16 (20%)		48 (11%)		

¹U-тест

²ТКФ₂

по СКД-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м²). Нарушение фильтрационной функции почек статистически значимо ассоциировалось со старшим возрастом пациентов ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,003$), большей длительностью заболевания ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,005$) и меньшими принимаемыми дозами альфакальцидола и кальция карбоната ($p = 0,023$, ТКФ₂, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,029$, табл. 2). Среди пациентов с хроническим ГипоПТ в группе с функциональными нарушениями почек в сравнении с группой без них фиксировались статистически значимо более высокие значения ионизированного кальция крови ($p = 0,0071$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,018$) и более низкие — фосфора крови ($p = 0,002$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,016$). Значимых ассоциаций между другими показателями кальций-фосфорного обмена и функциональными нарушениями почек не отмечалось.

Патология органа зрения

Катаракта была диагностирована у 34,7% ($n = 116$) пациентов, 75% ($n = 87$) из них имели п/о ГипоПТ. Развитие катаракты у пациентов с хроническим ГипоПТ статистически значимо ассоциировалось с большими возрастом ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,005$) и длительностью заболевания ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,008$). У пациентов с диагностированной катарактой наблюдались статистически значимо более низкие уровни ионизированного кальция крови ($p = 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,011$), тенденции к более низким уровням общего ($p = 0,003$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,013$) и альбумин-скорректированного кальция крови ($p = 0,037$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,018$). Кроме того, наблюдалась статистически значимая связь между развитием катаракты при хроническом ГипоПТ и снижением фильтрационной функции почек ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки

Таблица 2. Сравнение основных демографических характеристик, показателей кальций-фосфорного обмена и медикаментозной терапии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом в группах с нарушениями функции почек (рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) и без них на первом «визите»

Признак		Нарушения функции почек есть		Нарушений функции почек нет		p	P ₀
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)		
Пол	Ж	205	177 (86%)	1571	1360 (87%)	0,913 ²	0,050
	М		28 (14%)		211 (13%)		
Возраст, лет		205	67 [58; 74]	1571	56 [41; 66]	<0,001 ¹	0,003
Длительность заболевания, лет		205	11 [5; 20]	1570	6 [2; 11]	<0,001 ¹	0,005
Кальций общ., ммоль/л		199	2,19 [2,00; 2,31]	1253	2,20 [2,00; 2,27]	0,525 ¹	0,042
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л		73	2,14 [1,97; 2,30]	384	2,08 [1,89; 2,24]	0,186 ¹	0,026
Кальций ионизир., ммоль/л		126	1,08 [0,97; 1,14]	675	1,04 [0,95; 1,12]	0,007 ¹	0,018
ПТГ, пг/мл или пмоль/л		5	2,35; 14,35; 2,5; 3,47; 1,38	39	3,0 [0,7; 6,9]	0,824 ¹	0,047
Фосфор, ммоль/л		159	1,43 [1,25; 1,62]	770	1,50 [1,31; 1,74]	0,002 ¹	0,016
Магний, ммоль/л		84	0,74 [0,69; 0,81]	435	0,75 [0,70; 0,81]	0,430 ¹	0,037
Щелочная фосфатаза, Ед/л		65	78 [61; 110]	305	68 [52; 106]	0,026 ¹	0,021
Креатинин, мкмоль/л		199	105,0 [95,0; 127,5]	956	72,0 [65,0; 77,1]	<0,001 ¹	0,011
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м²		193	50 [41; 55]	866	81 [73; 94]	<0,001 ¹	0,008
25(ОН)витамин D, нг/мл		39	33,4 [26,9; 40,4]	185	30,4 [23,7; 41,4]	0,311 ¹	0,034
Креатинфосфокиназа, Ед/л		13	105,0 [74,0; 369,0]	102	131,0 [85,2; 207,8]	0,637 ¹	0,045
Кальций сут. мочи, ммоль/сут.		63	5,3 [2,9; 8,2]	313	5,5 [3,6; 8,7]	0,500 ¹	0,039
Суточная доза альфакальцидола	≤2 мкг/сут.	155	131 (85%)	743	588 (79%)	0,150 ²	0,024
	>2 мкг/сут.		24 (15%)		155 (21%)		
Суточная доза карбоната кальция	≤2000 мг/сут.	143	118 (83%)	778	609 (78%)	0,267 ²	0,032
	>2000 мг/сут.		25 (17%)		169 (22%)		
Суточная доза альфакальцидола и карбоната кальция	≤2 мкг/сут. + ≤2000 мг/сут.	92	85 (92%)	445	388 (87%)	0,023 ²	0,029
	>2 мкг/сут. + >2000 мг/сут.		7 (8%)		57 (13%)		

¹U-тест

²ТКФ₂

Бенджамини-Хохберга p₀=0,003). Иных значимых ассоциаций с другими показателями кальций-фосфорного обмена, дозами принимаемой пациентами медикаментозной терапии (альфакальцидол, карбонат кальция) и катарактой зарегистрировано не было (табл. 3).

Кальцификация структур головного мозга

КТ головного мозга без контрастного усиления проводилась 6% (n=112) пациентам с хроническим ГипоПТ, среди них кальцификация базальных ганглиев была выявлена в более чем половине случаев — 56,2% (n=63). Кальцификация головного мозга статистически значимо чаще развивалась у пациентов с хроническим ГипоПТ мужского пола (p<0,001, ТКФ₂ с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,008), а также у лиц более молодого возраста (p<0,001, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,003). Другими факторами статистически значимо ассоциированными с кальцификацией головного мозга были гиперфосфатемия (p<0,001, U-тест,

с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,005), гипомagneмиемия (p=0,010, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,013) и терапия более высокими дозами альфакальцидола и кальция карбоната (p=0,007, ТКФ₂ с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,011). Кроме того, отмечалась тенденция к развитию кальцификации головного мозга при увеличении длительности заболевания (p=0,019, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,016). Значимой связи между другими показателями кальций-фосфорного обмена и кальцификацией головного мозга выявлено не было (табл. 4).

Нарушения ритма сердца

Нарушения ритма и/или проводимости сердца были выявлены у 4,5% (n=80) пациентов, дилатационная кардиомиопатия — у 1,4% (n=5). У пациентов с хроническим ГипоПТ мужского пола статистически значимо чаще развивались нарушения ритма и/или проводимости сердца (p=0,002, ТКФ₂ с учетом поправки Бенджамини-Хохберга

Таблица 3. Сравнение основных демографических характеристик, показателей кальций-фосфорного обмена и медикаментозной терапии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом в группах с катарактой и без нее на первом «визите»

Признак		Катаракта есть		Катаракты нет		p	P ₀
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)		
Пол	Ж	120	95 (79%)	214	163 (76%)	0,588 ²	0,034
	М		25 (21%)		51 (24%)		
Возраст, лет		120	60 [39; 69]	214	38 [18; 56]	<0,001 ¹	0,005
Длительность заболевания, лет		120	8 [5; 18]	214	6 [3; 10]	<0,001 ¹	0,008
Кальций общ., ммоль/л		112	2,10 [1,85; 2,26]	199	2,19 [2,01; 2,34]	0,003 ¹	0,013
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л		82	2,04 [1,87; 2,20]	135	2,11 [1,95; 2,25]	0,037 ¹	0,018
Кальций ионизир., ммоль/л		71	0,99 [0,90; 1,05]	139	1,04 [0,97; 1,11]	0,001 ¹	0,011
ПТГ, пг/мл или пмоль/л		13	2,9 [1,2; 5,0]	17	1,4 [0,3; 3,8]	0,586 ¹	0,029
Р, ммоль/л		106	1,55 [1,39; 1,90]	173	1,60 [1,33; 1,87]	0,934 ¹	0,047
Магний, ммоль/л		78	0,75 [0,69; 0,80]	121	0,75 [0,70; 0,82]	0,673 ¹	0,037
Щелочная фосфатаза, Ед/л		73	62 [54; 103]	118	73 [54; 131]	0,210 ¹	0,024
Креатинин, мкмоль/л		108	73,9 [66,1; 91,0]	189	68,4 [59,8; 80,7]	0,006 ¹	0,016
pСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²		93	74 [62; 88]	135	85 [72; 103]	<0,001 ¹	0,003
25(ОН)витамин D, нг/мл		32	29,0 [22,4; 40,2]	56	32,8 [25,0; 40,1]	0,555 ¹	0,026
Креатинфосфокиназа, Ед/л		39	172,0 [101,0; 234,5]	43	109,0 [81,5; 203,5]	0,071 ¹	0,021
Кальций сут. мочи, ммоль/сут.		70	5,3 [2,8; 7,9]	73	5,1 [3,6; 8,0]	0,586 ¹	0,032
Суточная доза альфакальцидола	≤2 мкг/сут.	83	56 (67%)	130	89 (68%)	0,881 ²	0,042
	>2 мкг/сут.		27 (33%)		41 (32%)		
Суточная доза карбоната кальция	≤2000 мг/сут.	94	68 (72%)	143	102 (71%)	0,884 ²	0,045
	>2000 мг/сут.		26 (28%)		41 (29%)		
Суточная доза альфакальцидола и карбоната кальция	≤2 мкг/сут. + ≤2000 мг/сут.	57	42 (74%)	66	48 (73%)	1,000 ²	0,050
	>2 мкг/сут. + >2000 мг/сут.		15 (26%)		18 (27%)		

¹U-тест²ТКФ₂

P₀=0,003). На уровне тенденции прослеживалась прямая связь между нарушениями ритма и/или проводимости сердца при хроническом ГипоПТ и гипокальциемией по ионизированному кальцию (p=0,018, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,011), гиперфосфатемией (p=0,022, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,016), гипомагниемией (p=0,009, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,005), а также более высокими дозами альфакальцидола и карбоната кальция (p=0,010, ТКФ₂, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,008). Значимых ассоциаций между возрастом, другими показателями кальций-фосфорного обмена и нарушениями ритма и/или проводимости сердца зарегистрировано не было (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Структурная и функциональная патология почек — наиболее распространенные долгосрочные осложнения

хронического ГипоПТ. Частота нефрокальциноза и нефролитиаза согласно результатам когортных исследований варьирует в пределах 12–57%, а риск их развития в 5 раз превышает общепопуляционный [13, 14]. Аналогичные результаты были получены и в отношении нарушений фильтрационной функции почек [9]. Преобладающим типом конкрементов у пациентов с хроническим ГипоПТ по химическому составу считаются оксалаты и/или фосфаты кальция, которые составляют до 8–90% всех конкрементов мочевыделительной системы [15].

При ретроспективном анализе данных Massachusetts General Hospital частота ХБП С3-5 стадий в группе пациентов с ГипоПТ в 2–35 раз превышала значения, соответствующие возрасту. Снижение pСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² встречалось в 12-41% случаев. В популяции пациентов Датского национального регистра Line Underbjerg et al. продемонстрировали значимое увеличение рисков развития нефрокальциноза и почечной дисфункции (ОР 4,31; 95% ДИ 2,84–6,52) в группе

Таблица 4. Сравнение основных демографических характеристик, показателей кальций-фосфорного обмена и медикаментозной терапии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом в группах с кальцификацией головного мозга и без нее на первом «визите»

Признак		Кальцификация головного мозга есть		Кальцификации головного мозга нет		P	P ₀
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)		
Пол	Ж	63	40 (63%)	1713	1497 (87%)	<0,001 ²	0,008
	М		23 (37%)		216 (13%)		
Возраст, лет		63	34 [17; 55]	1713	59 [43; 68]	<0,001 ¹	0,003
Длительность заболевания, лет		63	7 [4; 16]	1712	6 [3; 12]	0,019 ¹	0,016
Кальций общ., ммоль/л		53	2,16 [2,01; 2,35]	1399	2,20 [2,00; 2,27]	0,994 ¹	0,050
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л		33	2,14 [1,97; 2,30]	424	2,08 [1,88; 2,25]	0,083 ¹	0,021
Кальций ионизир., ммоль/л		43	1,01 [0,95; 1,09]	758	1,05 [0,95; 1,12]	0,172 ¹	0,024
ПТГ, пг/мл или пмоль/л		8	2,5 [1,1; 3,5]	36	3,2 [1,0; 7,8]	0,456 ¹	0,034
Р, ммоль/л		49	1,66 [1,47; 2,01]	880	1,48 [1,29; 1,70]	<0,001 ¹	0,005
Магний, ммоль/л		32	0,72 [0,68; 0,76]	487	0,76 [0,70; 0,81]	0,010 ¹	0,013
Щелочная фосфатаза, Ед/л		34	71 [56; 125]	336	70 [52; 104]	0,426 ¹	0,032
Креатинин, мкмоль/л		51	71,7 [59,1; 93,7]	1104	74,0 [67,0; 85,0]	0,236 ¹	0,029
pСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²		32	74 [56; 100]	1027	77 [65; 92]	0,872 ¹	0,047
25(ОН)витамин D, нг/мл		8	29,9 [26,9; 32,6]	216	31,1 [24,0; 41,5]	0,714 ¹	0,039
Креатинфосфокиназа, Ед/л		12	116,0 [78,5; 234,0]	103	128,0 [84,5; 206,5]	0,823 ¹	0,045
Кальций сут. мочи, ммоль/сут.		29	5,8 [4,6; 7,7]	347	5,5 [3,3; 8,7]	0,734 ¹	0,042
Суточная доза альфакальцидола	≤2 мкг/сут.	34	22 (65%)	864	697 (81%)	0,029 ²	0,018
	>2 мкг/сут.		12 (35%)		167 (19%)		
Суточная доза карбоната кальция	≤2000 мг/сут.	48	34 (71%)	873	693 (79%)	0,201 ²	0,026
	>2000 мг/сут.		14 (29%)		180 (21%)		
Суточная доза альфакальцидола и карбоната кальция	≤2 мкг/сут. + ≤2000 мг/сут.	21	14 (67%)	516	459 (89%)	0,007 ²	0,011
	>2 мкг/сут. + >2000 мг/сут.		7 (33%)		57 (11%)		

¹U-тест
²ТКФ₂

с п/о ГипоПТ, в том числе после коррекции на наличие сопутствующих заболеваний почек и сахарного диабета (ОР 3,67; 95% ДИ 2,41–5,59). В сравнении с контрольной группой у пациентов с п/о ГипоПТ риск нефролитиаза возрастал в 5 раз (ОР 4,82; 95% ДИ 2,00–11,64) [16, 17].

Одним из распространенных метаболических факторов, провоцирующим развитие нефрокальциноза и нефролитиаза у пациентов с ГипоПТ, является гиперкальциурия [18]. Повышение концентрации кальция в моче при ГипоПТ может быть объяснено потерей эффектов ПТГ, направленных на почечную реабсорбцию кальция [13]. В то же время в исследовании Karen Gronemeyer et al. наиболее значимыми факторами, способствующими развитию нефрокальциноза у пациентов с хроническим ГипоПТ, были гипофосфатемия (ОР 1,364, 95% ДИ 1,049–1,776, p<0,05) и большая продолжительность заболевания (ОР 1,063, 95% ДИ 1,021–1,106, p<0,01), гиперкальциурия достигла статистической значимости в качестве предиктора нефрокальциноза только после исключения пациентов, получающих терапию

рекомбинантным человеческим ПТГ (ОР 1,215, 95% ДИ 1,058–1,396, p<0,01) [19].

В нашем исследовании как функциональные, так и структурные нарушения почек значимо ассоциировались с большей длительностью хронического ГипоПТ [20]. Тенденция к увеличению частоты нефрокальциноза и нефролитиаза наблюдалась среди пациентов более молодого возраста, скорее всего, за счет н/х ГипоПТ. Мы не подтвердили статистически значимой связи между снижением фильтрационной функции почек, развитием нефрокальциноза/нефролитиаза и кальциурией, что могло быть обусловлено ограниченной доступностью данного показателя среди включенных пациентов. В отличие от работы Karen Gronemeyer et al., более низкий уровень фосфора крови регистрировался у пациентов с хроническим ГипоПТ при снижении pСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², но не был связан с кальцинозом почек или формированием конкрементов. В анализируемой популяции более высокие дозы альфакальцидола и кальция карбоната значимо ассоциировались с отсутствием функциональных

Таблица 5. Сравнение основных демографических характеристик, показателей кальций-фосфорного обмена и медикаментозной терапии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом в группах с нарушениями ритма и/или проводимости сердца и без них на первом «визите»

Признак		Нарушения ритма и/или проводимости сердца есть		Нарушений ритма и/или проводимости сердца нет		P	P ₀
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)		
Пол	Ж	80	59 (74%)	1696	1478 (87%)	0,002²	0,003
	М		21 (26%)		218 (13%)		
Возраст, лет		80	54 [28; 66]	1696	58 [43; 68]	0,021 ¹	0,013
Длительность заболевания, лет		80	6 [3; 10]	1695	6 [3; 12]	0,710 ¹	0,039
Кальций общ., ммоль/л		76	2,08 [1,90; 2,30]	1376	2,20 [2,00; 2,27]	0,072 ¹	0,024
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л		40	2,03 [1,87; 2,19]	417	2,09 [1,90; 2,25]	0,279 ¹	0,029
Кальций ионизир., ммоль/л		56	1,00 [0,89; 1,08]	745	1,05 [0,96; 1,12]	0,018 ¹	0,011
ПТГ, пг/мл или пмоль/л		6	2,2 [1,4; 7,2]	38	3,0 [0,6; 6,2]	1,000 ¹	0,050
Фосфор, ммоль/л		69	1,56 [1,38; 1,75]	860	1,48 [1,30; 1,70]	0,022 ¹	0,016
Магний, ммоль/л		43	0,73 [0,67; 0,78]	476	0,76 [0,70; 0,81]	0,009 ¹	0,005
Щелочная фосфатаза, Ед/л		35	58 [48; 96]	335	71 [54; 110]	0,103 ¹	0,026
Креатинин, мкмоль/л		70	76,0 [65,2; 90,5]	1085	73,8 [67,0; 85,0]	0,755 ¹	0,042
pCKF по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²		60	81 [67; 94]	999	77 [65; 91]	0,370 ¹	0,034
25(ОН)витамин D, нг/мл		14	29,3 [20,9; 54,8]	210	31,0 [24,1; 41,1]	0,981 ¹	0,047
Креатинфосфокиназа, Ед/л		14	86,0 [56,8; 179,2]	101	130,0 [87,0; 216,0]	0,053 ¹	0,021
Кальций сут. мочи, ммоль/сут.		37	5,8 [2,9; 9,1]	339	5,5 [3,4; 8,4]	0,541 ¹	0,037
Суточная доза альфакальцидола	≤2 мкг/сут.	55	41 (75%)	843	678 (80%)	0,297 ²	0,032
	>2 мкг/сут.		14 (25%)		165 (20%)		
Суточная доза карбоната кальция	≤2000 мг/сут.	55	37 (67%)	866	690 (80%)	0,039 ²	0,08
	>2000 мг/сут.		18 (33%)		176 (20%)		
Суточная доза альфакальцидола и карбоната кальция	≤2 мкг/сут. + ≤2000 мг/сут.	33	24 (73%)	504	449 (89%)	0,010 ²	0,008
	>2 мкг/сут. + >2000 мг/сут.		9 (27%)		55 (11%)		

¹U-тест

²ТКФ₂

нарушений почек, однако имели тенденцию к увеличению частоты структурной почечной патологии. Тем не менее, в отличие от результатов Line Underbjerg et al. [21], клинически значимое влияние терапии на формирование осложнений со стороны почек нами не было продемонстрировано, что в целом соотносится с анализом базы данных Всероссийского регистра п/о и н/х ГипоПТ в 2020 г. [22].

В литературе встречается описание связи между хроническим н/х ГипоПТ и катарактой. Underbjerg et al. продемонстрировали увеличение риска развития катаракты при н/х ГипоПТ в 4 раза в сравнении с контрольной группой здоровых лиц (ОР 4,21, 95% ДИ 2,13–8,34) в отличие от п/о ГипоПТ, где не было различий между группами ни в частоте встречаемости (ОР 1,17, 95% ДИ 0,66–2,09), ни в возрасте манифестации заболевания [23, 24]. В нашем исследовании у пациентов с хроническим ГипоПТ старший возраст и большая длительность заболевания статистически значимо ассоциировались с развитием катаракты, что, вероятно, объясняется трудностями в поддержании удовлетворительной компенсации ГипоПТ на протяжении

продолжительного периода времени. Кроме того, значимую роль в развитии катаракты играют более низкие значения кальция крови, что согласуется с данными, опубликованными ранее [25–27]. Потенциальным механизмом катаракты при гипокальциемии может быть агрегация белков и нарушение клеточной структуры хрусталика [28]. Мы подтвердили статистически значимую связь между развитием катаракты и снижением фильтрационной функции почек в соответствии с другими крупными исследованиями. В работе Chun-Yen Huang et al. катаракта примерно в полтора раза чаще диагностировалась у пациентов с ХБП в сравнении с контрольной группой (ОР 1,498, 95% ДИ 1,114–2,013, p=0,007) [29].

Кальцификация базальных ганглиев головного мозга (или синдром Фара) — тяжелое осложнение хронического ГипоПТ, наблюдается в 52–74% случаев [30–32], что соотносится с результатами, полученными в нашей работе. При синдроме Фара риск развития неврологических и психических расстройств в 2,01–2,45 раза выше, чем в общей популяции [24, 33, 34]. В нашем исследовании, как

и в других, статистически значимо чаще кальцификация структур головного мозга развивалась у пациентов более молодого возраста, что связано с преобладанием осложнения у пациентов с идиопатическим ГипоПТ (до 74%) [35]. Связь с такими факторами, как гипокальциемия и длительность заболевания, не достигла значимости, более вероятно, в связи с отсутствием разделения пациентов с хроническим ГипоПТ на группы в зависимости от причины заболевания (п/о и н/х). Гиперфосфатемия и гипомагниемия значимо ассоциировались с кальцификацией головного мозга у наших пациентов. Длительное повышение концентрации фосфора крови, как вследствие декомпенсации ГипоПТ, так и передозировки препаратами витамина D, способно активировать фосфатный транспортер P1T-1 (SLC20A1), запуская экспрессию остеогенных молекул в хвостом ядре и сером веществе и обуславливая кальцификацию базальных ганглиев [36].

Как гипо-, так и гиперкальциемия, повышают риск развития нарушений ритма и/или проводимости сердца. При ГипоПТ аритмии чаще развиваются вследствие острой гипокальциемии, ассоциированной с удлинением интервала QT. При этом нарушения ритма, как правило, носят обратимый характер и регрессируют после достижения компенсации основного заболевания [37]. В исследовании Underbjerg et al. нарушения ритма сердца у пациентов с ГипоПТ встречались почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (ОР 1,78, 95% ДИ 0,96–3,30, $p=0,03$) [38], аналогичные результаты были получены в корейской популяции пациентов с н/х ГипоПТ (ОР 2,03; 95% ДИ 1,11–3,70, $p=0,021$) [39]. Несмотря на то, что женский пол имеет более высокие риски нарушений ритма сердца, связанные с удлинением интервала QT [40], в нашем случае значимая связь с частотой аритмий прослеживалась у пациентов с хроническим ГипоПТ мужского пола. По результатам имеющихся исследований риск развития желудочковых аритмий и синдрома Бругада преобладает у лиц мужского пола с ГипоПТ [41]. Мы не учитывали конкретный характер нарушений ритма и/или проводимости сердца, поэтому они могли быть обусловлены в том числе сопутствующими заболеваниями пациентов. Как кальций, так и магний участвуют во множестве метаболических, ферментативных и электрофизиологических процессах, обеспечивающих электрическую стабильность миокарда желудочков [42]. Электролитные нарушения (гипокальциемия, гиперфосфатемия и гипомагниемия) в нашем исследовании ассоциировались у пациентов с хроническим ГипоПТ с аритмиями на уровне тенденций. Пациенты, принимавшие более высокие дозы препаратов витамина D и кальция, также имели тенденцию к развитию нарушений сердечного ритма и/или проводимости, более вероятно, вследствие передозировки препаратами.

Ограничения исследования

С учетом ретроспективного характера исследования основным ограничением являлась возможная потеря данных, внесенных в регистрационную форму. Кроме того, многоцентровое исследование подразумевало использование лабораторных показателей, определяемых в разных лабораториях, а инструментальные исследования проводились разными специалистами на разном оборудовании. Российские клинические рекомендации по ГипоПТ были разрабо-

таны и утверждены в 2021 г., ранее отсутствовал единый официальный стандарт обследования пациентов. В связи с отсутствием повсеместных рекомендаций по скринингу осложнений ГипоПТ часть пациентов не имели данных об осложнениях заболевания. Расширенное обследование в нашем исследовании проводилось у пациентов, госпитализированных преимущественно в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в РФ ограничены эпидемиологические сведения о распространенности и заболеваемости ГипоПТ, прежде всего в связи с отсутствием в официальных статистического учета данной нозологии. Указанная проблема является предпосылкой для отсроченной диагностики и лечения пациентов, что в долгосрочной перспективе увеличивает риски развития осложнений заболевания. Регистр ГипоПТ может рассматриваться в виде основного инструмента, направленного не только на уточнение эпидемиологических характеристик нозологии в регионах РФ, но и для накопления, анализа клинически значимых параметров. Изучение анамнестических, лабораторно-инструментальных характеристик ГипоПТ у пациентов в российской популяции — важный этап на пути оптимизации лечения и диагностики заболевания в данной когорте пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Государственное задание №123021300171-7 «Хронический послеоперационный и нехирургический гипопаратиреоз: предикторы осложнений заболевания, контроль диагностики, лечения и мониторинга пациентов с использованием систем поддержки принятия врачебных решений» (2023–2025 гг.).

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

Участие авторов. Ковалева Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, редактирование текста статьи; Елфимова А.Р. — обработка материала, статистический анализ данных; Салимханов Р.Х. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи; Еремкина А.К. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, редактирование текста статьи; Першина-Милюткина А.П. — обработка материала, статистический анализ данных; Бибики Е.Е. — анализ данных, сбор материала, редактирование текста статьи; Горбачева А.М. — анализ данных, сбор материала, редактирование текста статьи; Викулова О.К. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, редактирование текста статьи.

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. Выражается благодарность всем пациентам, участвовавшим в исследовании, а также всем сотрудникам ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и других медицинских учреждений, участвовавших в лечении и обследовании пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6). doi: <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAA113>
2. Lalos A, Wilhelm A, Linke K, et al. Low serum iPTH at the end of surgery is the earliest predictor of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2023;408(1):450. doi: <https://doi.org/10.1007/S00423-023-03194-8>
3. Bollerslev J, Rejnmark L, Marocchi C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-G20. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>
4. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2317-2337. doi: <https://doi.org/10.1002/JBMR.483>
5. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ.* 2008;336(7656):1298-1302. doi: <https://doi.org/10.1136/BMJ.39582.589433.BE>
6. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Position Statement: Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2015-3908>
7. Astor MC, Løvas K, Debowska A, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3045-3053. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2016-1477>
8. Han P, Trinidad BJ, Shi J. Hypocalcemia-induced seizure: demystifying the calcium paradox. *ASN Neuro.* 2015;7(2):1-9. doi: <https://doi.org/10.1177/1759091415578050>
9. Yao L, Hui X, Li M, et al. Complications, Symptoms, Presurgical Predictors in Patients With Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2022;37(12):2642-2653. doi: <https://doi.org/10.1002/JBMR.4673>
10. Kowdley K V, Coull BM, Orwoll ES. Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism. *Am J Med Sci.* 1999;317(5):273. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-199905000-00001>
11. López-Villegas D, Kulisevsky J, Deus J, et al. Neuropsychological alterations in patients with computed tomography-detected basal ganglia calcification. *Arch Neurol.* 1996;53(3):251-256. doi: <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1996.00550030061023>
12. Vokes T. Quality of life in hypoparathyroidism. *Bone.* 2019;120:542-547. doi: <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2018.09.017>
13. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012;97(12):4507-4514. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1808>
14. Levy I, Licht C, Daneman A, Sochett E, Harrington J. The impact of hypoparathyroidism treatment on the kidney in children: Long-term retrospective follow-up study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2015;100(11):4106-4113. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2257>
15. Sorensen MD. Calcium intake and urinary stone disease. *Transl Androl Urol.* 2014;3(3):235-240. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.06.05>
16. Cusano NE, Bilezikian JP. Signs and Symptoms of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):759-770. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.001>
17. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2013;28(11):2277-2285. doi: <https://doi.org/10.1002/JBMR.1979>
18. Peacock M. Hypoparathyroidism and the Kidney. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):839-853. doi: <https://doi.org/10.1016/J.EJCL.2018.07.009>
19. Gronemeyer K, Fuss CT, Hermes F, et al. Renal complications in chronic hypoparathyroidism – a systematic cross-sectional assessment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1244647. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1244647/BIBTEX>
20. Kovaleva E V, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. The Russian Registry of Chronic Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.800119>
21. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1738-1744. doi: <https://doi.org/10.1002/JBMR.2501>
22. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva E V, Krupinova JA, Vikulova OK. Modern problems of hyper- and hypoparathyroidism. *Ter Arkh.* 2021;93(10):1149-1154. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201109>
23. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2015;30(9):1738-1744. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2501>
24. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism-Risk of fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2014;29(S1):2504-2510. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2273>
25. Freedman DB, Smith N, Housley D. Profound hypocalcaemia associated with bilateral cataracts post-total thyroidectomy. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(Pt4):400-402. doi: <https://doi.org/10.1258/000456307780945651>
26. Liao X, Huang X. Characteristic Cataract Associated with Idiopathic Hypoparathyroidism. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2016;07(04). doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000588>
27. Kazi GQ, Phillips CI, Lambie AT, Winney RJ. Hypocalcaemic cataract as a presenting symptom of renal insufficiency. *Postgrad Med J.* 1984;60(700):166-167. doi: <https://doi.org/10.1136/PGMJ.60.700.166>
28. Malchugina A., Atarshikov D., Lipatov D., Melnichenko G. Гипопаратиреоз и катаракта. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009;5(4):9-14. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2009549-14>
29. Huang CY, Lee JI, Chang CW, et al. Chronic kidney disease and its association with cataracts—A cross-sectional and longitudinal study. *Front Public Health.* 2022;10. doi: <https://doi.org/10.3389/FPUH.2022.1029962/FULL>
30. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):200-206. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x>
31. Kwasnicki A, McGuire LS, Lichtenbaum R. Neurologic Clinical Manifestations of Fahr Syndrome and Hypoparathyroidism. *World Neurosurg.* 2020;144:115-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.07.160>
32. Zavatta G, Clarke BL. Basal ganglia calcification in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: local and systemic metabolic mechanisms. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):245-253. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01355-w>
33. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232842. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232842>
34. Sardella A, Bellone F, Morabito N, et al. The association between hypoparathyroidism and cognitive impairment: a systematic review. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):905-919. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01423-1>
35. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):200-206. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2012.04353.X>
36. Goswami R, Millo T, Mishra S, et al. Expression of Osteogenic Molecules in the Caudate Nucleus and Gray Matter and Their Potential Relevance for Basal Ganglia Calcification in Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1741. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2013-3863>
37. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2017;13(2):49-54. doi: <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-49>
38. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical Hypoparathyroidism—Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2014;29(11):2504-2510. doi: <https://doi.org/10.1002/JBMR.2273>

39. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2020;15(5). doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0232842>
40. Costa S, Saguner AM, Gasperetti A, Akdis D, Brunckhorst C, Duru F. The Link Between Sex Hormones and Susceptibility to Cardiac Arrhythmias: From Molecular Basis to Clinical Implications. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8. doi: <https://doi.org/10.3389/FCVM.2021.644279>
41. Gillis AM. Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias: Sex Differences in Electrophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, and Clinical Outcomes. *Circulation*. 2017;135(6):593-608. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025312>
42. Negru AG, Pastorici A, Crisan S, Cismaru G, Popescu FG, Luca CT. The Role of Hypomagnesemia in Cardiac Arrhythmias: A Clinical Perspective. *Biomedicines*. 2022;10(10). doi: <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10102356>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Салимханов Рустам Халилович [Rustam Kh. Salimkhanov, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-9679>; eLibrary SPIN: 3988-3140; e-mail: rustam.salimkhanov@gmail.com

Ковалева Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Kovaleva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: hypopara.enc@gmail.com

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Першина-Милутина Анастасия Павловна [Anastasia P. Pershina-Miliutina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; eLibrary SPIN: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Бибик Екатерина Евгеньевна, к.м.н. [Ekaterina E. Bibik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Горбачева Анна Максимовна, к.м.н. [Anna M. Gorbacheva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru

Викулова Ольга Константиновна, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 06.08.2024. Рукопись одобрена: 15.08.2024. Received: 06.08.2024. Accepted: 15.08.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ковалева Е.В., Салимханов Р.Х., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Першина-Милутина А.П., Бибик Е.Е., Горбачева А.М., Викулова О.К., Мокрышева Н.Г. Осложнения хронического гипопаратиреоза по результатам анализа данных Все-российского регистра // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2024. — Т. 20. — №1. — С. 30-40. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12792>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kovaleva EV, Salimkhanov RK, Elfimova AR, Eremkina AK, Pershina-Miliutina AP, Bibik EE, Gorbacheva AM, Vikulova OK, Mokrysheva NG. Complications of chronic hypoparathyroidism according to analysis database Russian Registry. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(1):30-40. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12792>

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ КАРЦИНОМ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ НЕТИПИЧНОМ ВЗАИМОРАСПОЛОЖЕНИИ СО ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ



© Ф.М. Абдулхабирова¹, Е.В. Бондаренко^{1*}, М.И. Фадеева¹, К.А. Комшилова¹, Л.С. Урусова¹, Э.Э. Порубаева^{1,2}, А.А. Матросова¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Среди всех злокачественных новообразований карцинома околощитовидной железы (ОЩЖ) составляет 0,005% и как правило характеризуется неблагоприятным прогнозом. Наибольшее трудности в диагностике возникают при нетипичном расположении новообразований ОЩЖ. Распространенность эктопического расположения ОЩЖ составляет от 2 до 43%, при этом частота встречаемости этой аномалии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом — 16–30%. В статье на примере двух клинических случаев проанализированы сложности диагностики карцином при нетипичном расположении со щитовидной железой и предложены дополнительные методы персонализированного подхода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карцинома околощитовидной железы; щитовидная железа; гиперпаратиреоз; иммуногистохимия.

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF PARATHYROID CARCINOMAS DUE TO ATYPICAL LOCATION WITH THE THYROID GLAND

© Fatima M. Abdulkhabirova¹, Ekaterina V. Bondarenko^{1*}, Maria I. Fadeeva¹, Ksenia A. Komshilova¹, Lilia S. Urusova¹, Erika E. Porubaeva^{1,2}, Alina A. Matrosova¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Parathyroid carcinoma (PC) accounts for 0.005% of all malignant neoplasms and is usually associated with an unfavourable prognosis. The greatest diagnostic difficulties arise from the atypical location of thyroid neoplasms. The prevalence of ectopic location of parathyroid gland (PG) ranges from 2 to 43%, while the incidence of this anomaly in patients with primary hyperparathyroidism is 16–30%. This article analyses the difficulties in diagnosing PC with atypical location of the thyroid gland, using two clinical cases as examples, and suggests additional methods for a personalised approach.

KEYWORDS: parathyroid carcinoma; thyroid gland; hyperparathyroidism; immunohistochemistry.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак околощитовидных желез (ОЩЖ) — редкая онко-эндокринная патология, на долю которой приходится ~1% всех случаев спорадического первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) [1]. Среди всех злокачественных новообразований карцинома ОЩЖ составляет 0,005%. Заболевание как правило характеризуется неблагоприятным прогнозом, обусловленным местным и отдаленным распространением опухоли, а пятилетняя выживаемость колеблется от 50 до 85% [2–4].

К возможным клиническим проявлениям рака ОЩЖ можно отнести: высокие показатели кальция крови (выше 3,5 ммоль/л), гиперпаратиринемия (более чем 10-кратное превышение нормальных значений паратгормона (ПТГ)), крайне быстрое прогрессирование костных изменений, одновременное поражение костей и почек, гиперкальциемические кризы, пальпируемое образование на шее [2, 5]. Однако до 2% карцином ОЩЖ асимптомны [6]. Возможности дооперационной постановки диагноза до сих пор крайне ограничены: какого-либо патогномоничного лабораторного или цитологического маркера заболевания не существует.

Наибольшие сложности выявления возникают при эктопическом расположении ОЩЖ и ее новообразований. Чаще всего в таких случаях она располагается в яремной ямке, зоне вдоль верхних гортанных артерий, пространстве перед трахеей, в ткани тимуса [7]. По данным разных авторов, распространенность эктопического расположения ОЩЖ составляет от 2 до 43%, при этом частота встречаемости этой аномалии у пациентов с ПГПТ составляет 16–30% [8, 9]. Новообразования ОЩЖ, расположенные в паренхиме щитовидной железы (ЩЖ), являются крайне редкими и при ультразвуковом исследовании мимикрируют под истинный первичный узел ЩЖ [10–13]. Поскольку оценка кальция крови и ПТГ не входит в диагностические исследования пациентов с образованиями в ЩЖ и в список предоперационного обследования в случае планирования гемитиреоидэктомии или тиреоидэктомии, патология ОЩЖ может остаться недиагностированной.

В данной публикации мы представляем два клинических случая карцином ОЩЖ: с интратиреоидным расположением и сращением с капсулой ЩЖ за счет фиброза. В обоих случаях имелись сложности диагностики на дооперационном этапе, так как опухоли имитировали узловые образования ЩЖ.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Клинический случай №1

Пациент В., 58 лет, обратился на прием в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по поводу узлового образования в правой доле ЩЖ и с жалобами на ощущение «кома в горле». Из анамнеза известно, что образование ЩЖ было выявлено случайно при компьютерной томографии (КТ) грудной клетки в 2022 г. По данным проведенной по месту жительства тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), заподозрен папиллярный рак ЩЖ (Bethesda — VI диагностическая категория). Уровни ТТГ и кальцитонина были в пределах референсных значений.

Пациент прошел рекомендованное дополнительное обследование. По данным УЗИ ЩЖ выявлено диффузное увеличение ЩЖ до 67,9 см³, почти всю правую долю занимало новообразование пониженной эхогенности с неровными контурами, анэхогенными зонами и кальцинатами в капсуле, размером 5,2х4,9х2,8 см (EU-TIRADS 4) (рис. 1), выявлены смещение трахеи влево, лимфатические узлы справа в верхней трети шеи с воротами размером 2,1х0,5 см, в средней трети — размером 1,0х0,3 см и 1,3х0,3 см неоднородной структуры.

В 2022 г. при пересмотре данных ТАБ в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России во всех препаратах на фоне элементов периферической крови обнаружены многочисленные группы отчасти механически деформированных клеток новообразования, формирующих папиллярные структуры, не позволяющие исключить возможность папиллярной карциномы (Bethesda — V диагностическая категория).

Пациенту проведена тиреоидэктомия, при которой в правой доле в среднем сегменте по передней поверхности выявлено новообразование неправильной формы размером 5,0х4,0х5,0 см, каменистой плотности, ограниченное капсулой ЩЖ. При интраоперационной оценке накопления флуоресцентного красителя (индоцианина зеленого) были выявлены 4 неизмененные ОЩЖ.

Первично, по данным морфологического исследования, в правой доле ЩЖ выявлено злокачественное новообразование с неопределенным гистогенезом. При проведении последующего иммуногистохимического исследования (ИГХ) в опухоли выявлена диффузная экспрессия ПТГ, хромогранина А, отсутствует экспрессия ТТФ-1 (транскрипционного фактора ЩЖ) при положительном контроле в ткани ЩЖ. Индекс пролиферационной активности по ki67 в горячих точках максимально до 3% (рис. 2).

На основании многоэтапного гистологического и иммуногистохимического исследования был поставлен диагноз карциномы ОЩЖ pT1NxMx (AJCC 8th).

Показатели кальциевого обмена у пациента впервые были оценены только в раннем послеоперационном периоде до получения гистологического заключения с целью исключения послеоперационной гипопаратиремии в связи с проведенным хирургическим вмешательством на ЩЖ: на следующие после операции сутки ПТГ — 1,91 и 6,07 пг/мл (15–65), кальций общий — 2,02 ммоль/л (2,15–2,55), кальций ионизированный — 0,96 ммоль/л (1,03–1,29). Спустя 1 месяц после операции на фоне терапии альфакальцитолом 1 мкг и кальция карбонатом 1000 мг уровень ПТГ оставался низким — 1,1 пмоль/л,



Рисунок 1. Ультрасонограмма ЩЖ. В правой доле ЩЖ определяется новообразование с нечеткими контурами пониженной эхогенности, анэхогенными зонами и кальцинатами в капсуле.

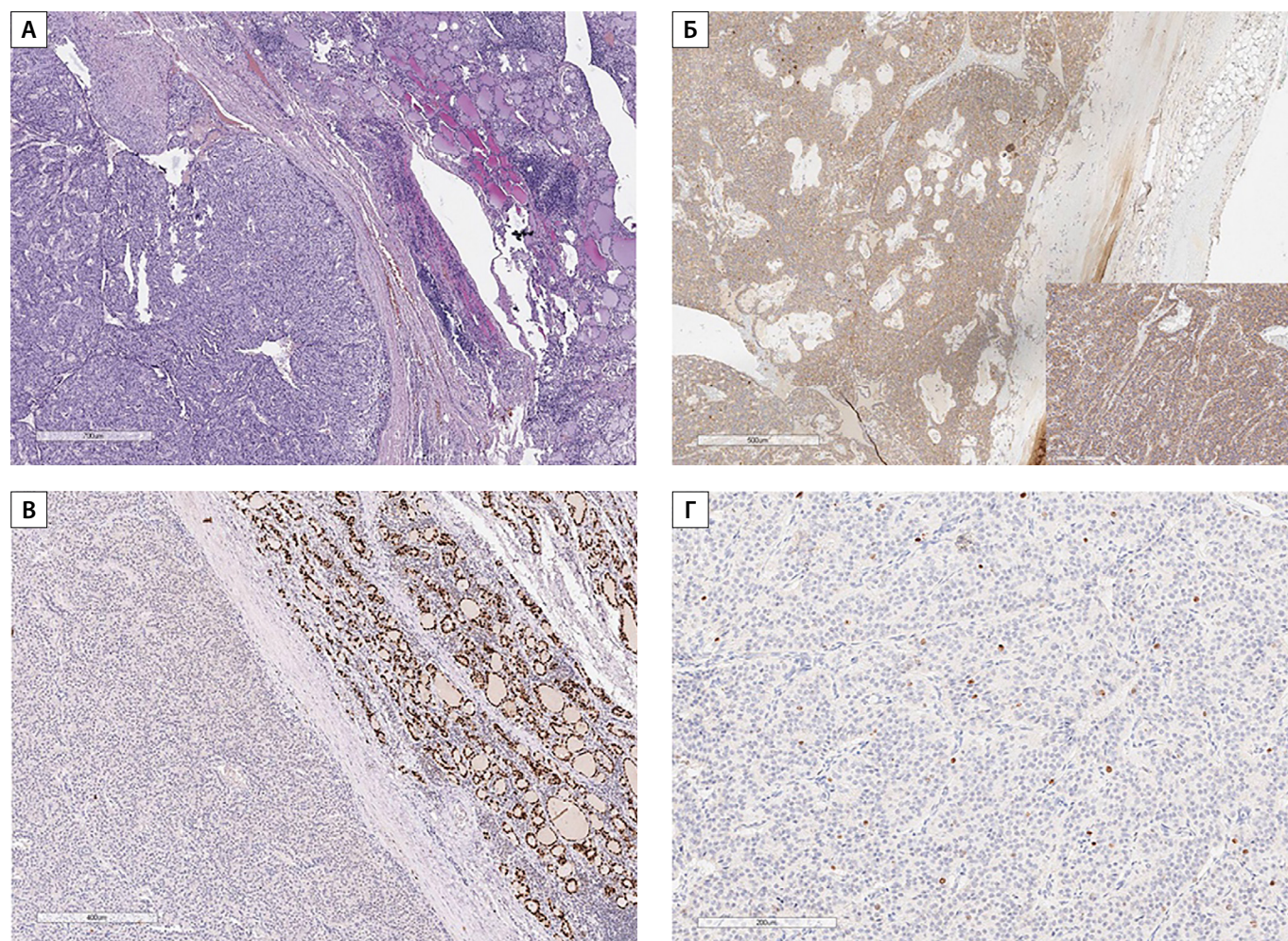


Рисунок 2. Гистогаммы. Новообразование правой доли ЩЖ, представленное клетками с гиперхромными ядрами, участками фиброза, признаками инвазии широкой фиброзной капсулы и сосудов; тесно прилежащая ткань ЩЖ микронормофолликулярного строения с лимфоцитарной инфильтрацией, формированием немногочисленных лимфоидных фолликулов с центрами размножения (А). Отмечается диффузная экспрессия ПТГ и хромогранина А (Б). Отсутствует экспрессия TTF-1 (В). Индекс пролиферационной активности по ki67 в горячих точках максимально до 3% (Г).

при нормализации показателей кальция; терапия продолжена под контролем показателей крови.

В дооперационный период не проводились денситометрия, УЗИ почек в связи с отсутствием подозрения на опухоль ОЩЖ. Расширенное дообследование с целью оценки осложнений основного заболевания рекомендованы в амбулаторных условиях. Уровень креатинина перед операцией составил 87,7 мкмоль/л, СКФ (CKD-EPI) 98 мл/мин/1,73 м².

В связи с диагностированной карциномой ОЩЖ пациенту выполнено генетическое исследование: при секвенировании панели «Гиперпаратиреоз» (на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (2x150 п.о.), средняя глубина покрытия — 99x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10x — 99%) патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах *AIP*, *AP2S1*, *CASR*, *CDC73*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2D*, *DICER1*, *FAM111A*, *GATA3*, *GCM2*, *GNA11*, *GNAS*, *MEN1*, *POU1F1*, *PRKAR1A*, *PRKCA*, *PTEN*, *PTTG2*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TBCE*, а также вариантов с неизвестной клинической значимостью, объясняющих причину заболевания на молекулярно-генетическом уровне, не обнаружено.

С учетом установленного диагноза пациенту рекомендовано пожизненное наблюдение у эндокринолога и онколога.

Клинический случай №2

Пациентка Ш., 49 лет, обратилась в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по поводу левостороннего узлового зоба. Из анамнеза известно, что узел левой доли ЩЖ выявлен около 7 лет назад, по данным ТАБ — цитогамма коллоидного зоба (исходные данные УЗИ, результаты лабораторных анализов не сохранены), длительное время не наблюдалась. В течение последних нескольких месяцев пациентка отметила возникновение ощущения инородного тела в горле при глотании, «кома в горле».

Во время госпитализации в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2022 г. при УЗИ ЩЖ в левой доле визуализировано жидкостное новообразование с перегородками, густым содержимым, четкими ровными контурами размером 4,8x3,2x2,5 см (EU-TIRADS 2) (рис. 3).

По КТ шеи и верхнего средостения с контрастом в структуре ЩЖ — наиболее крупный узел размером до 3x4,5 см в левой доле, плотностью в нативную фазу до 40 HU, нерезкое смещение трахеи вправо и сужение ее просвета на 12%. По результатам проведенной ТАБ образования: пунктирован узел коллоидного в разной степени пролиферирующего зоба с регрессивными изменениями (Bethesda — II диагностическая категория).

В анализах крови: ТТГ — 0,706 мМЕ/л (0,25—3,5), кальцитонин — 1,49 пг/мл.

При последующем УЗИ ОЩЖ заподозрено, что выявленное ранее образование в левой доле ЩЖ может представлять собой аденому ОЩЖ с выраженной кистозной дегенерацией (прилежит или исходит из доли ЩЖ?, размерами: 4,6х3,5х2,8 см, с четкими контурами, смешанной структуры, плотным компонентом средней эхогенности и обширной жидкостной неоднородной зоной). При дополнительном лабораторном исследовании у пациентки выявлено повышение ПТГ до 706,5 пг/мл (15–65) при гиперкальциемии по кальцию, скорректированному на альбумин до 3,21 ммоль/л (2,15–2,55), дефиците витамина 25(ОН)D — 16,3 нг/мл и удовлетворительной фильтрационной функции почек — креатинин 79,3 мкмоль/л, что соответствует СКФ по СКД-EPI 76 мл/мин/1,73 м².

При исследовании смыва с пункционной иглы из образования ПТГ > 5000 пг/мл, что подтвердило его топоческую принадлежность ОЩЖ. Таким образом, у пациентки диагностирован ПГПТ, при проведении скрининга костных и висцеральных осложнений заболевания не выявлено.

Пациентке выполнена экстрафасциальная гемитиреоидэктомия слева с удалением образования. На 2-е сутки после операции: ПТГ — 79,65 пг/мл (15–65), кальций общий снижен до 2 ммоль/л (2,15–2,55), кальций ионизированный — 1,03 ммоль/л (1,03–1,29), терапия не назначалась. По данным морфологического исследования: карцинома ОЩЖ pT1 NxMx (AJCC 8th). При проведении ИГХ выявлена диффузная экспрессия ПТГ

с наличием фокуса сосудистой инвазии в одном из срезов (при проведении исследования с эндотелиальным маркером CD31 описанный участок на срезе не визуализировался), в опухоли отсутствует экспрессия ТТФ-1 (при положительном внутреннем контроле — ткань ЩЖ), индекс пролиферации ki67 в горячих точках максимально до 5% (рис. 4).

Через 2,5 месяца после операции: ПТГ — 109,3 пг/мл (15–65) при уровне кальция, скорректированного на альбумин, — 2,36 ммоль/л (2,15–2,55), гипокальциурии — 1,3 ммоль/л и недостаточности витамина D (28 нг/мл), креатинин — 67,8 мкмоль/л — данные расценены как проявление вторичного гиперпаратиреоза, ввиду чего назначена терапия колекальциферолом и альфакальцитолом.

При генетическом исследовании панели «Гиперпаратиреоз» в 7 экзоне гена *SDHA* (NM 004168.4) выявлен вариант (HG38, chr5:230886C>T, c.781C>T) в гетерозиготном состоянии (клиническая значимость неизвестна).

При последующем дообследовании с учетом выявленной мутации в рамках исключения феохромоцитомы/параганглиомы: по компьютерной томографии — умеренная гиперплазия обоих надпочечников (левый: тело — 8,5 мм, медиальная ножка — 8 мм, латеральная — 7 мм, правый: тело — 6,5 мм, обе ножки — до 5 мм); при исследовании методом tandemной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) метанефрин плазмы крови < 25 пг/мл (0–100), норметанефрин — 108 пг/мл (0–160). Пациентка продолжает наблюдаться у эндокринолога, рекомендовано наблюдение онколога.

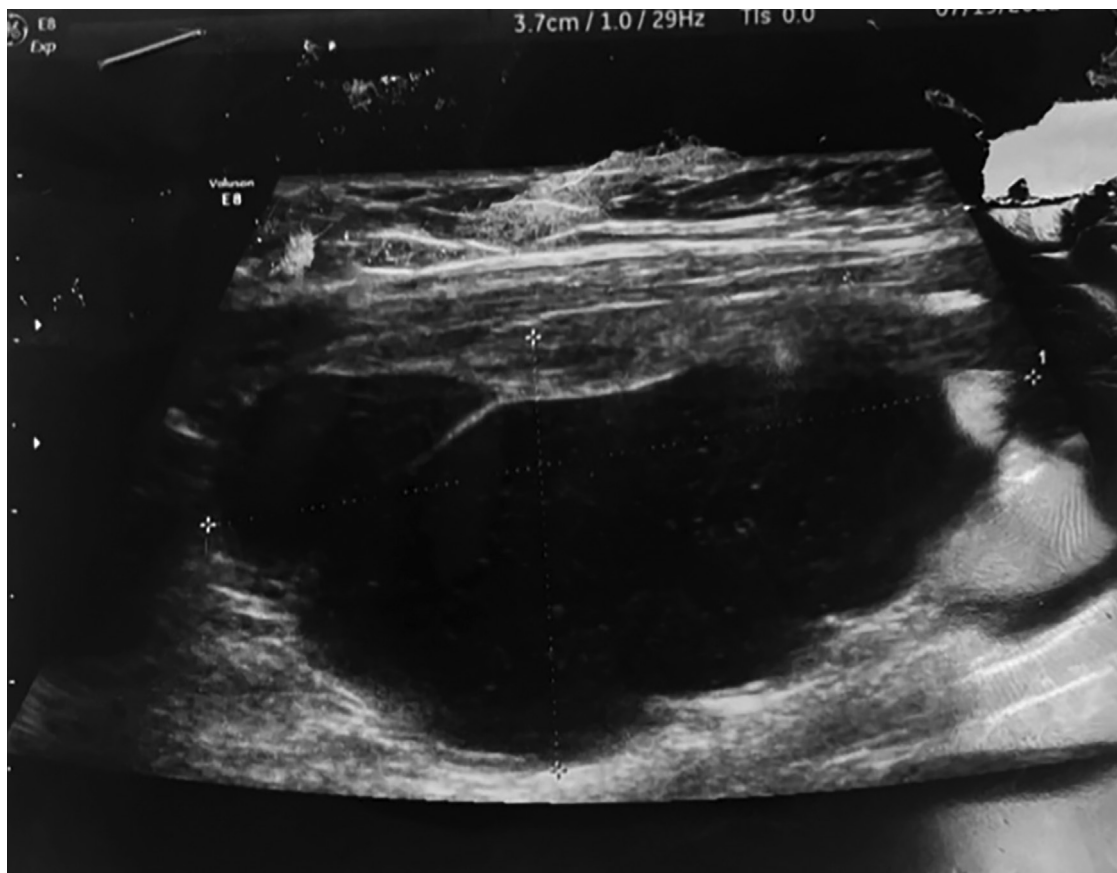


Рисунок 3. Ультразонограмма ЩЖ. В левой доле ЩЖ визуализировано жидкостное новообразование с перегородками, густым содержимым, четкими ровными контурами.

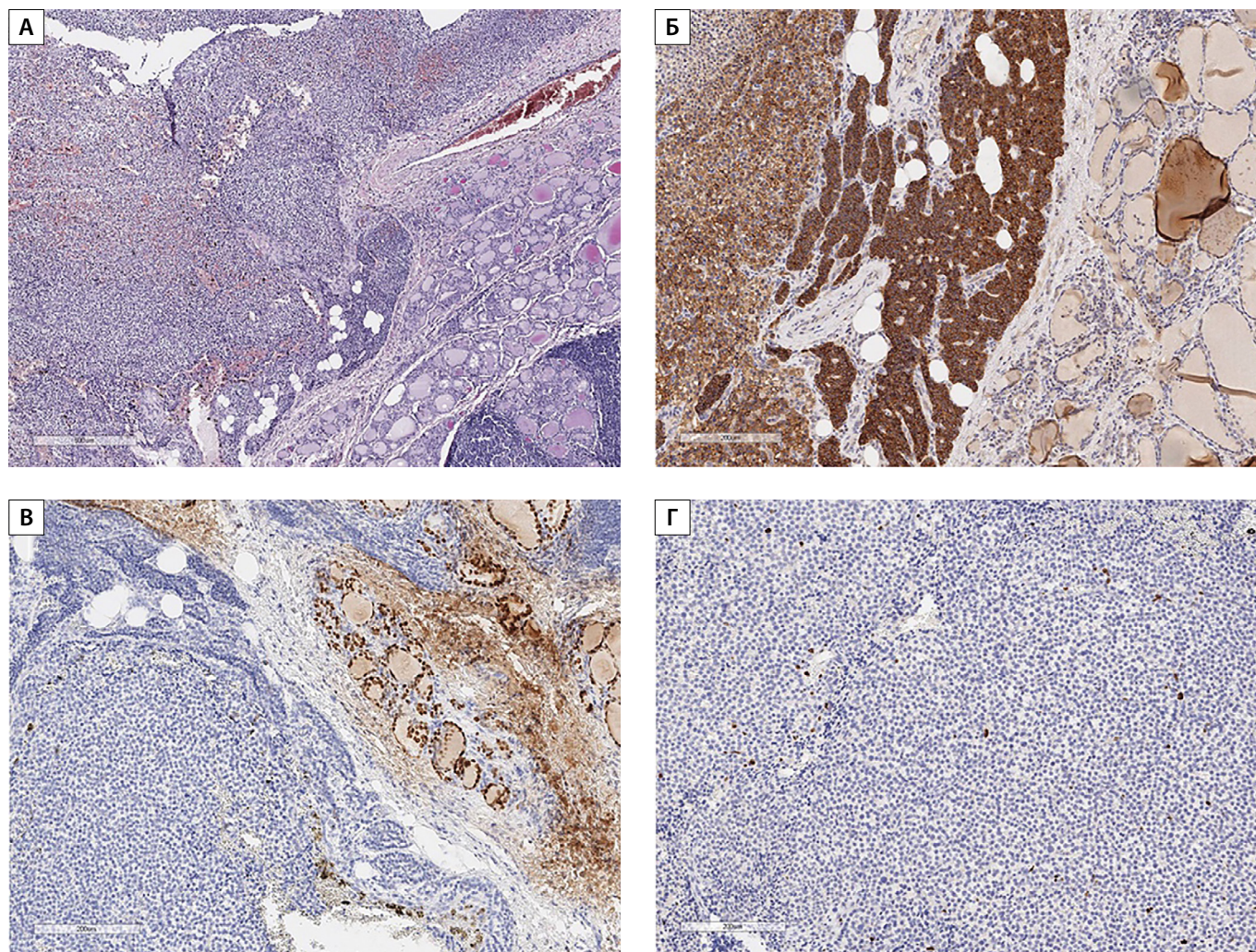


Рисунок 4. Гистогаммы. Карцинома ОЩЖ представлена клетками с оптически пустой цитоплазмой, окруженной неравномерной фиброзной капсулой с признаками ее инвазии и вращением в прилежащую жировую клетчатку, с участками, подозрительными в отношении инвазии сосудов; капсула левой доли ЩЖ «спаяна» с опухолью за счет участков выраженного фиброза с фокусами, подозрительными в отношении инвазии (А). Отмечается диффузная экспрессия ПТГ (Б). Отсутствует экспрессия ТТФ-1 (В). Индекс пролиферационной активности по ki67 в горячих точках максимально до 5% (Г).

ОБСУЖДЕНИЕ

В современных условиях диагностика ПГПТ как правило не представляет серьезных трудностей: преобладают манифестные формы, лабораторные критерии постановки диагноза определены. В то же время появление асимптомных и малосимптомных форм заболевания с неспецифическими клиническими проявлениями, в том числе карцином ОЩЖ, вызывает определенные сложности.

Наибольшие проблемы могут возникнуть при расположении образований ОЩЖ, в том числе карцином, интратиреоидно, особенно при отсутствии четких клинических данных, подозрительных в отношении наличия ПГПТ, что делает их мало отличимыми от узлового поражения ЩЖ. Вероятность внутритиреоидного расположения злокачественных опухолей ОЩЖ крайне низка (0,2%), что затрудняет предоперационное подозрение и диагностику. По данным Benali K. et al. [6], с 1993 до 2021 гг. в литературе зарегистрировано менее 20 случаев внутритиреоидной карциномы паращитовидной железы.

Цитологическая диагностика в данном случае является малоинформативной за счет отсутствия четких цито-

морфологических особенностей образований ОЩЖ. Сложную задачу для цитологов представляет дифференциальная диагностика образований ОЩЖ, прежде всего с фолликулярными новообразованиями ЩЖ: рыхлое, округлой формы расположение группы клеток ОЩЖ может напоминать микрофолликулы ЩЖ (фолликулоподобные структуры), к тому же цитоморфологические критерии изменений фолликулярного и парафолликулярного эпителия практически отсутствуют [14]. Однако, как продемонстрировано в данных клинических случаях, патология ОЩЖ может маскироваться под абсолютно любые поражения ЩЖ как доброкачественной, так и злокачественной природы, что приводит к первоначальной ошибочной диагностике. Оценка кальциевого обмена у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ или подозрением на них и определение ПТГ в смыве с пункционной иглы вовремя ТАБ помогает получить дополнительную информацию о топической принадлежности образования, особенно в случае спорных данных.

Окончательно верифицировать рак ОЩЖ на сегодняшний день можно только на основании данных морфологического исследования первичного очага и/или при наличии метастазов.

Гистологический диагноз устанавливается в соответствии с 8-м пересмотром TNM-классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC) [15].

Для подтверждения гистогенеза опухоли и оценки ее злокачественного потенциала необходимо проведение ИГХ-исследования, что потребовалось в каждом из представленных случаев.

Карциномы ОЩЖ чаще носят спорадический характер, реже — встречаются в рамках наследственных синдромов вследствие герминативных мутаций в генах *CDC73*, *MEN1* или *RET*. К другим генам-кандидатам, принимающим участие в патогенезе карцином ОЩЖ, относят, например, *APC*, *PRKAR1A* и *WT1* [16]. Ассоциация выявленной во втором клиническом случае мутации в одном из генов сукцинатдегидрогеназы *SDHA* с развитием злокачественного поражения ОЩЖ неизвестна: мутации в данном гене ответственны за развитие наследственной феохромоцитомы/параганглиомы, в то же время описан случай доброкачественного спорадического ПГПТ [16].

Распространенность интратиреоидных образований ОЩЖ у пациентов с узловыми образованиями и опухолями в толще ЩЖ и/или под ее капсулой неизвестна, ведь в рутинной клинической практике оценка показателей обмена кальция таким пациентам не проводится. В то же время своевременное выявление ПГПТ при планировании хирургического лечения пациентам на ЩЖ необходимо для снижения риска интраоперационных осложнений, которые могут быть обусловлены гиперкальциемией или тяжелыми осложнениями заболевания.

Вероятность карциномы ОЩЖ повышается по мере увеличения размера опухоли более 3 см, повышения общего и ионизированного кальция крови: >3 ммоль/л; $>1,77$ ммоль/л соответственно [17]. Во всех представленных нами случаях карциномы ОЩЖ образования были крупными (более 3 см) и солидно-кистозными по УЗИ. Уровень общего кальция во втором случае составил 3,21 ммоль/л. Обращает на себя внимание отсутствие метастатических изменений и клинических проявлений ПГПТ (у пациентки Ш. отмечались только

минимальные проявления «масс-эффекта» опухоли), что может доказывать наличие асимптомных форм интратиреоидного рака ОЩЖ и представлять благоприятный прогноз для пациентов. Тем не менее, по данным литературы, у 50% пациентов с РОЩЖ описывается развитие послеоперационного рецидива в течение 2–5 лет после операции, а у 25% возникают отдаленные метастазы [18].

Ввиду редкости РОЩЖ прогностические факторы заболевания не определены [19], превентивных методов терапии не разработано, что требует наблюдения всех пациентов эндокринологом и онкологом с регулярным мониторингом ПТГ и кальция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом появления нетипичных форм ПГПТ и рака ОЩЖ при интратиреоидном расположении, а также крайне низкой информативности УЗИ и цитологического исследований, целесообразна более широкая оценка уровня кальция крови. Также необходимо дополнительное исследование ПТГ в крови и при необходимости — в смыве с пункционной иглы во время ТАБ у пациентов со случайно выявленными крупными образованиями в толще ЩЖ, особенно при установлении цитологического заключения IV–V категории Bethesda.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансировании гранта Минобрнауки, соглашение 075–15–2022–310 от 20.04.2022.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Ковалева Е.В., Еремкина А.К. Регистры заболеваний околощитовидных желез в Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 4–7. [Mokrysheva NG, Kovaleva EV, Eremkina AK. Registries of parathyroid glands diseases in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):4–7. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12803>
2. Ким И.В., Кузнецов Н.С., Кузнецов С.Н. Рак околощитовидных желез // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2011. — Т. 7. — №3. — С. 22–29. [Kim IV, Kusnezov NS, Kusnezov SN. Parathyroid carcinoma. *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(3):22–29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket20117322-29>
3. Романчишен А.Ф., Гостимский А.В., Матвеева З.С., Карпатский И.В., Вабалайте К.В., Сериков А.А. Злокачественные новообразования околощитовидных желез // *Голова и шея*. — 2021. — Т. 9. — №3. С. 8–14. [Romanchishen AF, Gostimsky AV, Matveeva ZS, Karpatsky IV, Vabalayte KV, Serikov AA. Malignant tumors of the parathyroid glands. *Head and Neck*. 2021;9(3):8–14 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.3.8-14>
4. Ким Е.И., Крупинова Ю.А., Белоусов П.В., Трутнева К.А., Мокрышева Н.Г. Лечение рака околощитовидных желез: текущее состояние и ближайшие перспективы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2022. — Т. 77. — №5. — С. 362–370. [Kim E.I., Krupinova J.A., Belousov P.V., Trutneva K.A., Mokrysheva N.G. Treatment of Parathyroid Cancer: Current Status and Near-Term Prospects // *Annals of the Russian academy of medical sciences*. - 2022. - Vol. 77. - N. 5. - P. 362–370 (In Russ.)] doi: [10.15690/vramn2132](https://doi.org/10.15690/vramn2132)
5. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Мирная С.С. Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околощитовидных желез // *Эндокринная хирургия*. — 2017. — Т. 11. — №3. — С. 136–145. [Mokrysheva NG, Krupinova JA, Mirnaya SS. Clinical, laboratory and instrumental methods of pre-surgical diagnosis of the parathyroid glands cancer. *Endocrine Surgery*. 2017;11(3):136–145. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg20173136-145>
6. Benali K, Aarab J, Benmessaoud H, et al. Intrathyroidal parathyroid carcinoma: a case report and literature review. *Radiat Oncol J*. 2021;39(2):145–151. doi: <https://doi.org/10.3857/roj.2020.01060>
7. LoPinto M, Rubio GA, Khan ZF, Vaghaiwalla TM, Farra JC, Lew JI. Location of abnormal parathyroid glands: lessons from 810 parathyroidectomies. *J Surg Res*. 2017;207:22–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.08.045>

8. Noussios G, Anagnostis P, Natsis K. Ectopic parathyroid glands and their anatomical, clinical and surgical implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327628>
9. Аллаhverдиев А.К., Малкина Н.А., Носкова К.К., Гриневич В.Н. и др. Рак эктопированной околощитовидной железы: от диагностики до лечения (клинический случай) // *Современная онкология*. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 115-119 [Allakhverdiev AK, Malkina NA, Noskova KK, Grinevich VN, et al. Cancer of an ectopic parathyroid gland: from diagnosis to treatment (clinical case). *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):115-119 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200293>
10. Vila Duckworth L, Winter WE, Vaysberg M, Moran CA, Al-Quran SZ. Intrathyroidal parathyroid carcinoma: report of an unusual case and review of the literature. *Case Rep Pathol*. 2013;2013:198643. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/198643>
11. Tejera Hernández AA, Gutiérrez Giner MI, Vega Benítez V, Fernández San Millán D, Hernández Hernández JR. Intrathyroidal parathyroid carcinoma. A case report and review of literature. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:46-48. doi: <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2015.09.004>
12. Takemoto N, Koyanagi A, Yasuda M, Yamamoto Y, Yamamoto H. A case of intrathyroid parathyroid tumor that was difficult to diagnose by ultrasonography. *Ultrasound Journal*. 2020;12:1-6. doi: <https://doi.org/10.1186/S13089-020-00164-9/FIGURES/4>
13. Zhao W, Lu R, Yin L, Wei B, Jin M, Zhang C, Guo R, Lv X. The Value of Preoperative and Intraoperative Ultrasound in the Localization of Intrathyroidal Parathyroid Adenomas. *Journal of Investigative Surgery*. 2022;35:752-757. doi: <https://doi.org/10.1080/08941939.2021.1933273>
14. Абдулхабилова Ф.М., Бондаренко Е.В., Фадеева М.И., Гадзыра А.Н. Сложности клинической и цитологической диагностики карциномы околощитовидной железы на дооперационном этапе. Клинический случай // *Новости клинической цитологии*. 2023. — Т. 27. — №2. — С. 30-34. [Abdulkhabirova F.M., Bondarenko E.V., Fadeeva M.I., Gadzyra A.N. Difficulties of clinical and cytological diagnosis of parathyroid carcinoma at the preoperative stage. Case report. *Russian News of Clinical Cytology*. 2023;27(2):30-34. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.24412/1562-4943-2023-2-0005>
15. Landry C, Wang T, Asare E. Parathyroid. In: Amin M, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edn New York, NY: Springer International Publishing; 2017:903.
16. Park H-S, Lee YH, Hong N, Won D and Rhee Y. Germline Mutations Related to Primary Hyperparathyroidism Identified by Next-Generation Sequencing. *Front. Endocrinol*. 2022;13:853171. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.853171>
17. Северская Н. В., Ильин А. А., Чеботарева И. В. и др. Рак паращитовидной железы: опыт лечения 15 больных и обзор литературы // *Опухоли головы и шеи*. — 2020. — Т.10. — №3. — С.19-26. [Severskaya NV, Ilyin AA, Chebotareva IV, et al. Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2020;10(3):19-26. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-3-19-26>
18. Ferraro V, Sgarabella LI, Di Meo G, et al. Current concepts in parathyroid carcinoma: a single centre experience. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(Suppl 1):46. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0368-1>
19. Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., Айнетдинова А.Р., Абросимов А.Ю., Крюкова И.В., и др. Многоцентровое ретроспективное исследование клинико-лабораторных предикторов и морфологических характеристик рака околощитовидной железы. Вестник РАМН. — 2021. — Т. 76. — №1. — С. 111-124 [Krupinova JA, Voronkova IA, Ajnetdinova AR, Abrosimov AY, Kryukova IV, et al. A retrospective study of the clinical and laboratory predictors and morphological characteristics of the parathyroid carcinoma. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(1):111-124 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1458>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бондаренко Екатерина Владимировна**, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru

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

Фадеева Мария Игоревна [Mariya I. Fadeeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2443-7277>; eLibrary SPIN: 8647-2286; e-mail: fadeeva.mariya@endocrincentr.ru

Комшилова Ксения Андреевна, к.м.н. [Ksenia A. Komshilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>; eLibrary SPIN: 2880-9644; e-mail: Komshilova.Kseniya@endocrincentr.ru

Урусова Лилия Сергеевна, к.м.н. [Liliya S. Urusova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; eLibrary SPIN: 5151-3675; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

Порубаева Эрика Эдуардовна [Erika E. Porubayeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2611-9320>; eLibrary SPIN: 4668-8912; e-mail: porubaeva.erika@bk.ru

Матросова Алина Антоновна [Alina A. Matrosova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9875-4541>; e-mail: matrosova.alina@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 24.05.2024. Рукопись одобрена: 28.08.2024. Received: 24.05.2024. Accepted: 28.08.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Абдулхабилова Ф.М., Бондаренко Е.В., Фадеева М.И., Комшилова К.А., Урусова Л.С., Порубаева Э.Э., Матросова А.А., Мокрышева Н.Г. Сложности диагностики карцином околощитовидных желез при нетипичном взаиморасположении с щитовидной железой // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №1. — С. 41-48. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12787>

TO CITE THIS ARTICLE:

Abdulkhabirova FM, Bondarenko EV, Fadeeva MI, Komshilova KA, Urusova LS, Porubaeva EE, Matrosova AA, Mokrysheva NG. Difficulties in the diagnosis of parathyroid carcinomas due to atypical location with the thyroid gland. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(1):41-48. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12787>

АМИЛОИДНЫЙ ЗОБ: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ, ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ



© С.М. Деунежева*, Л.К. Дзеранова, М.А. Перепелова, А.С. Шутова, Е.А. Пигарова, Т.В. Солдатова, Е.В. Бондаренко, Я.В. Дворянчиков, А.А. Михеенков, А.Ю. Абросимов, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Амилоидный зоб — это орфанное заболевание, характеризующееся отложением амилоидных белков в паренхиме щитовидной железы (ЩЖ), которое может быть результатом как локализованного первичного отложения, так и вторичного, на фоне персистирующего хронического воспалительного заболевания. Диагноз ставится посредством визуализирующих методов и гистологического исследования ткани ЩЖ. В зависимости от степени увеличения ЩЖ, наличия гипотиреоза, а также компрессионного синдрома, лечебная тактика сводится к динамическому наблюдению, достижению эутиреоидного состояния, а при выраженном косметическом дефекте и/или компрессии трахеи — оперативному вмешательству. Гистохимическое окрашивание резецированного препарата необходимо для постановки окончательного диагноза. Прогноз в целом благоприятный, однако зависит от основной причины отложения амилоида и степени поражения ЩЖ. В данном клиническом случае мы описываем 36-летнего пациента с периодической болезнью, АА-амилоидозом с преимущественным поражением почек, после аллотрансплантации почки по поводу терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе. Пациент обратился в центр с жалобами на затруднение дыхания, глотания, при осмотре ЩЖ увеличена в размерах, по данным ультразвукового исследования, специфические изменения ЩЖ свидетельствуют об амилоидном генезе зоба. По данным гормонального обследования — эутиреоз. По данным цитологического исследования биопсии ЩЖ: в мазках жидкостной цитологии при окрашивании конго красным обнаружены внеклеточные депозиты плотного бесструктурного вещества, окрашенного красно-коричневым цветом, наиболее соответствующих отложению амилоида.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амилоидоз; амилоидный зоб; тиреоидэктомия; хроническая болезнь почек; тонкоигольная аспирационная биопсия.

AMYLOID GOITER: DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, CHOICE OF TREATMENT TACTICS

© Salima M. Deunezhewa*, Larisa K. Dzeranova, Margarita A. Perepelova, Aleksandra S. Shutova, Ekaterina A. Pigarova, Tatiana V. Soldatova, Ekaterina V. Bondarenko, Yaroslav V. Dvoryanchikov, Alexander A. Mikheenko, Alexandr U. Abrosimov, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Amyloid goiter is an orphan disease characterized by the deposition of amyloid proteins in the thyroid parenchyma, which can be the result of both localized primary deposition and secondary, against the background of persistent chronic inflammatory disease. The diagnosis is made through imaging techniques and histological examination of thyroid tissue. Depending on the degree of enlargement of the thyroid gland, the presence of hypothyroidism, as well as compression syndrome, therapeutic tactics are reduced to dynamic observation, the achievement of an euthyroid state, and in case of a pronounced cosmetic defect and / or tracheal compression, surgical intervention. Histochemical staining of the resected drug is necessary to make a definitive diagnosis. The prognosis is generally favorable, but it depends on the underlying cause of amyloid deposition and the degree of thyroid damage. In this clinical case, we describe a 36-year-old patient with periodic disease, AA-amyloidosis with predominant kidney damage, after kidney allotransplantation due to a history of end-stage chronic kidney disease. The patient contacted the center with complaints of difficulty breathing, swallowing, during examination, the thyroid gland is enlarged in size, according to ultrasound data, specific changes in the thyroid gland indicate the amyloid genesis of goiter. According to the hormonal examination, it is euthyroidism. According to the cytological examination of a thyroid biopsy: extracellular deposits of a dense structureless substance colored red-brown, most corresponding to the deposition of amyloid, were found in smears of liquid cytology when stained with congo red.

KEYWORDS: amyloidosis; amyloid goiter; thyroidectomy; chronic kidney disease; fine needle aspiration biopsy.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз — это общий термин, используемый для обозначения отложения во внеклеточной ткани высокоупорядоченных фибрилл, состоящих из низкомолекулярных субъединиц различных белков, многие из которых в своей нативной форме циркулируют как нормальные компоненты плазмы. В зависимости от типа, локализации и выраженности накопления, амилоидные отложения могут вызывать широкий спектр проявлений, имитирующих клинические особенности других заболеваний, в связи с чем постановка верного диагноза затруднена [1].

Отложение амилоида в щитовидной железе (ЩЖ) происходит в 15% случаев первичного амилоидоза и в 20% случаев вторичного [2]. Несмотря на то, что включения амилоидного белка в паренхиму ЩЖ довольно распространено, клинически значимое увеличение ЩЖ встречается крайне редко. Распространенность оценивается приблизительно в 0,04%, практически вся информация представлена в виде клинических случаев [3]. Амилоидный зоб встречается в широком возрастном диапазоне: от подростков (особенно с ювенильным ревматоидным артритом или семейной средиземноморской лихорадкой) до пожилых людей с гематолимфоидной неоплазией. Большинство случаев связано со вторичным системным амилоидозом при сопутствующих воспалительных процессах или у пациентов, находящихся на лечении гемодиализом [4].

Накопление амилоида в ЩЖ приводит к нарушению нормальной структуры ее фолликулов, вызывая увеличение объема ЩЖ. Амилоидный зоб следует заподозрить у всех пациентов с прогрессирующим, быстрым и безболезненным двусторонним увеличением ЩЖ, которое может проявляться дисфагией, одышкой или охриплостью голоса [4, 5]. В данной статье мы сообщаем о случае амилоидоза ЩЖ, обсуждаем трудности дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Б., 1987 г.р., обратился за консультацией в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на затруднение дыхания, глотания. У пациента ранее диагностирована периодическая болезнь, абдоминальная форма, АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек, сердца, желудочно-кишечного тракта, печени и селезенки.

Из анамнеза известно, что с детского возраста беспокоили периодические боли в животе, неоднократно госпитализировался для исключения хирургической патологии. В 8 лет выявлена спленоmegалия. В 2008 г. проведена аппендэктомия, в 2011 г. в связи подозрением на панкреонекроз выполнена диагностическая лапаротомия (диагноз не подтвердился). Двоюродный брат пациента страдает периодической болезнью. С 2015 г. известно о начальном снижении функции почек. Через год при обследовании по поводу ухудшения состояния в виде усиления абдоминальных болей, сыпи на тыльной поверхности кистей, отеков нижних конечностей, снижения диуреза диагностирована терминальная стадия ХБП, нефрогенная анемия легкой степени. В сен-

тябре 2016 г. инициирована заместительная почечная терапия программным гемодиализом. В 2018 г. в результате прямого автоматического секвенирования всей кодирующей области гена *MEVF*, включая экзон-интронные соединения, обнаружены патогенные варианты с.2040G>C (*p.Met680Ile*) и с.2080A>G (*p.Met694Val*) в компаунд-гетерозиготном состоянии. На основании молекулярно-генетического исследования установлен диагноз «Периодическая болезнь с мутационным генотипом с.2040G>C/с.2080A>G», инициирована терапия колхицином. В 2019 г. в связи с сохраняющейся субклинической активностью периодической болезни, поддерживающей риск прогрессирования амилоидоза и являющейся противопоказанием к проведению нефротрансплантации, а также обуславливающей резистентность анемии к проводимой антианемической терапии, для стойкого подавления хронического воспаления назначен антагонист интерлейкина-1 — канакинумаб, который получает до настоящего времени. В 2019 г. по поводу анемии тяжелой степени, рефрактерной к терапии эритропоэтином, выполнена трепанобиопсия подвздошной кости с аспирацией костного мозга, исключен миелодиспластический синдром, при окраске конго красным в стенках сосудов выявлено отложение амилоида. Также пациенту выполнена гастроскопия с биопсией слизистой оболочки желудка; по результатам: сосуды в собственной пластинке с утолщенными эозинофильными бесструктурными стенками, дающими положительную окраску на амилоид, в поляризационном свете определяется характерное яблочно-зеленое свечение стенок сосудов, диагностирован АА-амилоидоз. При биопсии кожи с подкожно-жировой клетчаткой окраска на амилоид отрицательная. В 2020 г. была выполнена аллотрансплантация трупной почки по поводу терминальной стадии ХБП, назначена иммуносупрессивная терапия (такролимус пролонгированной формы действия, микофеноловая кислота, метилпреднизолон) с индукцией базиликсимабом №2, функция нефротрансплантата отсроченная. После трансплантации в 2021 г. по поводу острого отторжения трансплантированной почки пациент получал пульс-терапию метилпреднизолоном с положительным результатом. В настоящее время функция трансплантата удовлетворительная. По поводу трансплантации получает постоянную иммуносупрессивную терапию (такролимус 4/4,5 мг, азатиоприн 50 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут). В связи с терапией глюкокортикостероидами выполнена двухэнергетическая рентгеновская денситометрия, по результатам минеральная плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), шейке левой бедренной кости, дистальном отделе левого предплечья (лучевой кости) соответствует возрастной норме.

В настоящее время отмечается затруднение дыхания, глотания — ЩЖ увеличена в размерах, с отрицательной динамикой: в 2019 г. объем ЩЖ, по данным УЗИ, составлял 29,8 см³, в 2021 г. — 68,7 см³.

В 2023 г. проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов шеи, по результатам которой общий объем ЩЖ составил 97,9 см³, описана жировая инфильтрация ЩЖ (визуализация подозрительна относительно амилоидоза), данных за стеноз, смещение трахеи не получено.

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) от 2024 г., общий объем ЩЖ составляет 142,9 см³, эхографические признаки выраженных диффузных изменений паренхимы: структура ЩЖ неоднородная, с тонкими прослойками, отмечается угасание ультразвуковой волны к заднему контуру, изменена текстура ЩЖ — отсутствует характерная зернистость (рис. 1).

При цветном доплеровском картировании кровотока практически не регистрируется (рис. 2).

При сдвиговой эластографии ткань мягкая, неоднородной жесткости, окрашивается в голубой цвет, E mean 12–17 кПа (рис. 3).

Трахея умеренно сужена, не смещена. Учитывая данные анамнеза (периодическая болезнь), можно думать об амилоидном генезе зоба.

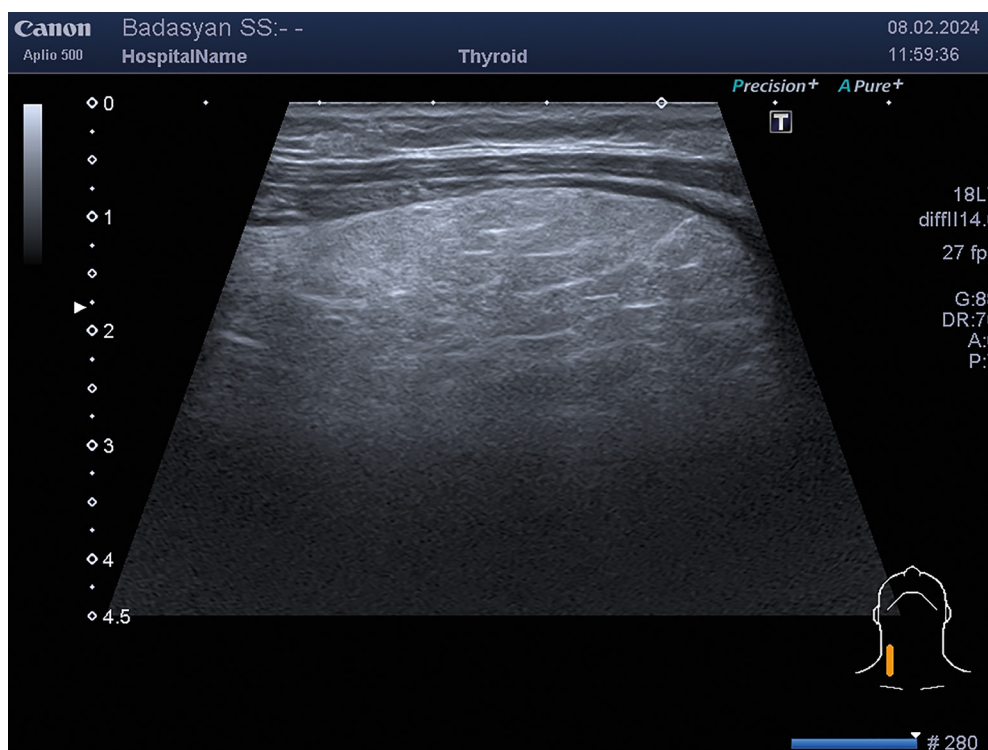


Рисунок 1. УЗИ щитовидной железы.

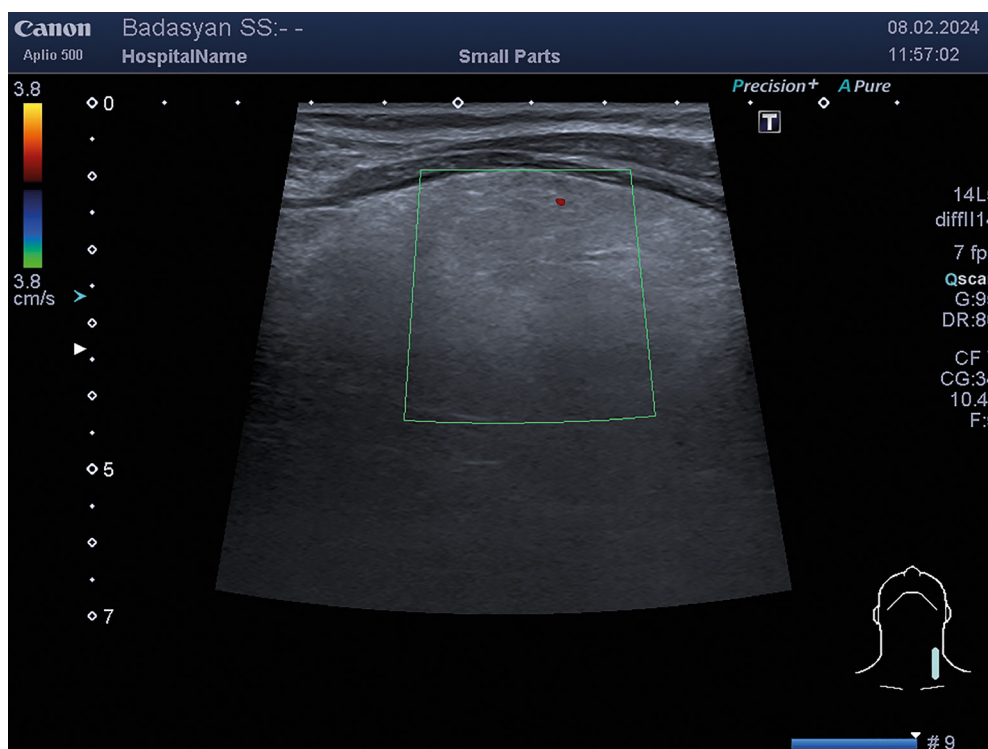


Рисунок 2. Цветное доплеровское картирование щитовидной железы.

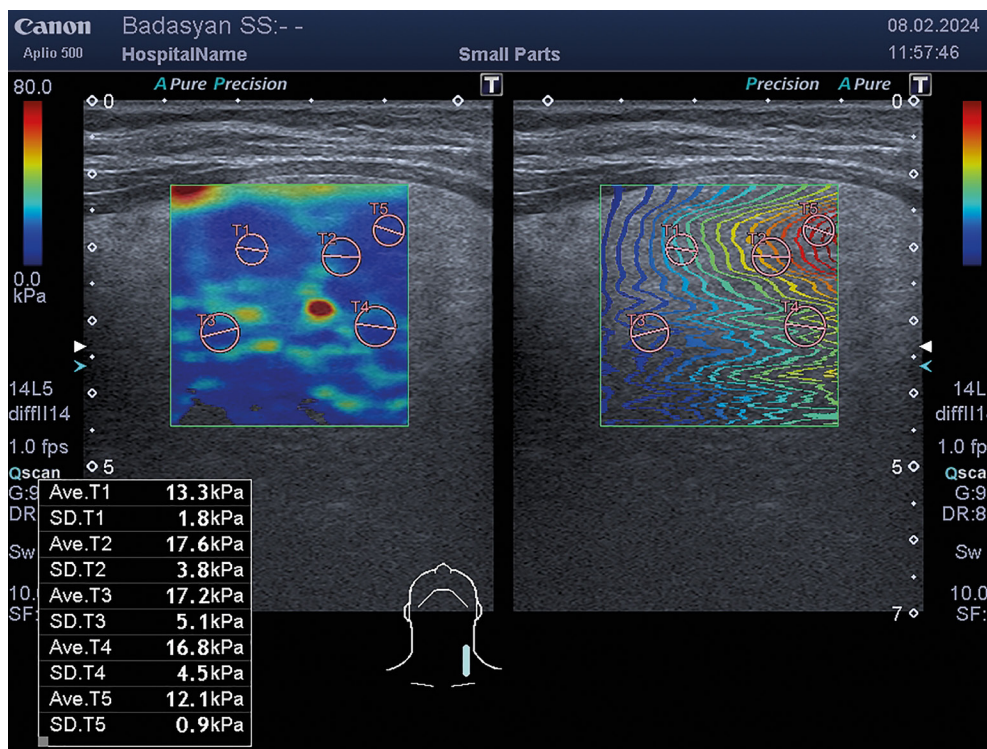


Рисунок 3. Сдвиговая эластография щитовидной железы.

По данным лабораторного исследования в динамике — эутиреоз (ТТГ от 2022 г. — 0,94 мМЕ/л).

В 2023 г. выполнено цитологическое исследование биопсии ЩЖ: в мазках жидкостной цитологии при окрашивании конго красным обнаружены внеклеточные депозиты плотного бесструктурного вещества, окра-

шенного красно-коричневым цветом, наиболее соответствующих отложению амилоида. Цитограмма характерна для амилоидоза ЩЖ (рис. 4).

Пациент консультирован хирургом, рекомендовано оперативное лечение. В связи с отказом пациента от операции, проводится динамическое наблюдение.

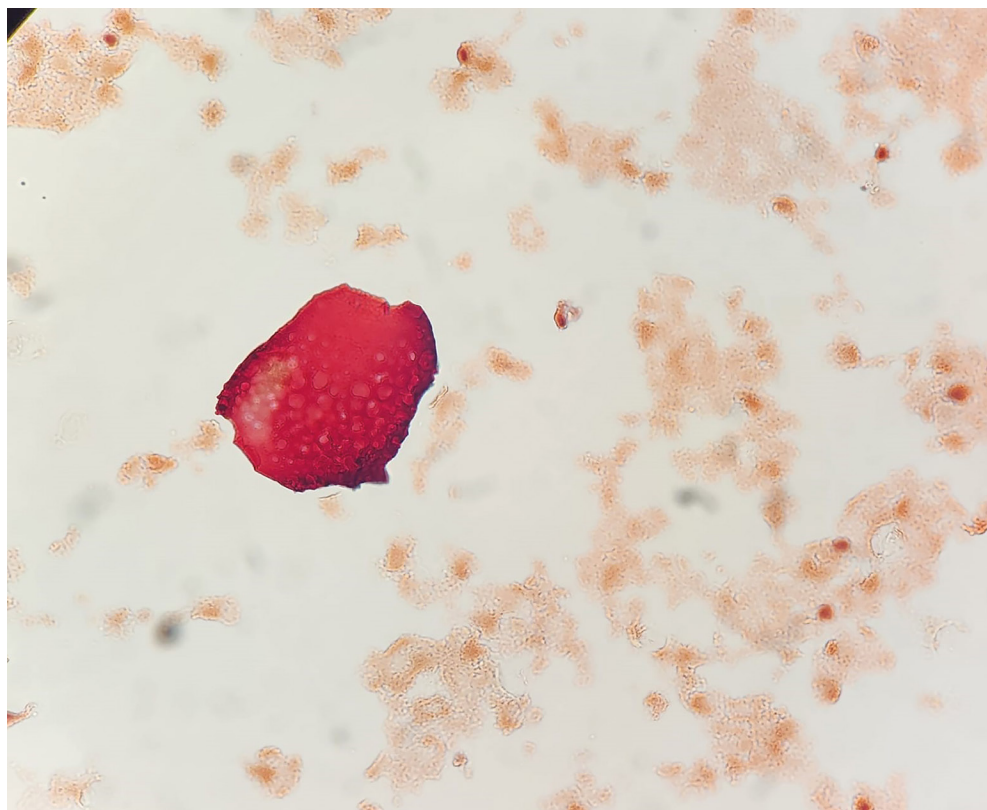


Рисунок 4. Цитологическое исследование биопсии щитовидной железы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее распространенный из синдромов периодической лихорадки — семейная средиземноморская лихорадка — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся рецидивирующими приступами лихорадки, серозита (перитонита, плеврита, перикардита), артрита, миалгий и сыпи [6]. Причиной заболевания являются мутации гена *MEFV*, расположенного на коротком плече 16 хромосомы. *MEFV* кодирует белок пирин или маренострин, который экспрессируется в клетках врожденного иммунитета и образует ядро макромолекулярного пиринового воспалительного комплекса, катализирующего расщепление и высвобождение провоспалительных цитокинов интерлейкин-1 β и интерлейкин-18, что индуцирует воспалительную форму гибели клеток, называемую пироптозом. Данные мутации придают белку новую или повышенную активность с эффектом дозы гена (т.е. большее количество копий аномального гена дает больший эффект), что приводит к усилению провоспалительного ответа [7, 8]. Чрезмерная активация пиринового воспалительного комплекса и возникающее в результате воспаление вызывают типичные фебрильные воспалительные приступы, наблюдаемые при семейной средиземноморской лихорадке [9].

Амилоидный зоб представляет собой отложение амилоида в железистой паренхиме ЩЖ, вызывающее клинически выраженное поражение органа. Двумя основными подтипами амилоидоза, вызывающими амилоидный зоб, являются первичный (AL-амилоидоз) и вторичный амилоидоз (AA-амилоидоз). Первичный амилоидоз обычно возникает в результате заболевания, связанного с нарушением функции иммунных клеток, такого как множественная миелома или других иммунологических нарушений. Вторичным или реактивным амилоидозом называют амилоидоз, возникающий как осложнение хронических воспалительных заболеваний [10]. AA амилоидоз — заболевание, характеризующееся отложением во внеклеточной ткани фибрилл, состоящих из фрагментов сывороточного белка амилоида A (SAA), реагента острой фазы. AA-амилоидоз может осложнять ряд хронических воспалительных состояний, включая ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, анкилозирующий спондилит, воспалительные заболевания кишечника, синдромы семейной периодической лихорадки, хронические инфекции и некоторые новообразования [11, 12]. Распространенность амилоидного зоба в развитых странах обусловлена первичным амилоидозом, а в развивающихся странах — вторичным амилоидозом [13].

Амилоидный зоб может не оказывать существенного влияния на функцию ЩЖ, даже если значительное количество амилоида заменило нормальную паренхиму ЩЖ. Так у пациентов с амилоидным зобом при оценке гормонального статуса часто наблюдается эутиреоз [4, 14], как и у нашего пациента. Однако, по другим источникам информации, получены данные о неожиданно высокой частоте нарушений функции ЩЖ, в том числе при отсутствии яркой клинической картины [15]. В среднем у пациентов с первичным амилоидозом с вовлечением

в патологический процесс ЩЖ в 10–20% случаев развивается гипотиреоз [16]. Следовательно, рекомендуется регулярная оценка функций ЩЖ во время наблюдения за пациентами с системным амилоидозом.

С целью визуализации амилоидного зоба можно использовать УЗИ, магнитно-резонансную и МСКТ ЩЖ. В зависимости от количества присутствующей жировой ткани по отношению к амилоиду паттерны визуализации могут варьировать. В случаях отложения амилоида на УЗИ выявляются сложные или гипоехогенные образования. На магнитно-резонансной томографии повышенная интенсивность сигнала будет видна на T1 и T2-взвешенных изображениях [10].

В литературе имеются противоречивые данные относительно эффективности тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) в рамках диагностики амилоидного зоба, так как гетерогенное поражение ЩЖ с кистозными изменениями может послужить причиной недостаточной информативности исследования. Сообщалось, что ТАБ или биопсия с прямым разрезом, вероятно, вызывают чрезмерное кровотечение из-за прогрессирующего разрушения капилляров за счет отложения амилоида [4]. При амилоидном зобе цитологическое исследование выявляет обильные фрагменты неправильной формы розового аморфного материала. В рамках дифференциальной диагностики с коллоидом амилоид будет выглядеть более твердым и гиалиноподобным. Подсчитано, что ТАБ при амилоидном зобе выявляет атипичные фолликулярные клетки в 10–40% случаев, в связи с чем дифференциальный диагноз и первоначальные исследования должны быть направлены на исключение злокачественного новообразования. Признаки микроотложений амилоида в ЩЖ наблюдаются более чем в 80% случаев медуллярного рака ЩЖ и у 30–80% пациентов с амилоидозом. Отсутствие кальцитонин-реактивных неопластических клеток и наличие гиперплазии C-клеток помогают отличить медуллярный рак от амилоидного зоба [4, 10, 12, 13, 17, 18]. Также необходимо проводить дифференциальную диагностику с карциномами, мезенхимальными опухолями, саркомами, лимфомами [17].

Тотальная тиреоидэктомия является методом выбора как для диагностики, так и для лечения амилоидного зоба у пациентов с симптомами компрессии соседних органов, таких как одышка, охриплость голоса или дисфагия, и подозрением на злокачественность образования. Гистохимическое окрашивание резецированного препарата помогает подтвердить наличие амилоида и необходимо для постановки окончательного диагноза, а иммуногистохимические методы могут помочь дифференцировать различные типы амилоида. Отложения амилоида будут положительно окрашиваться красителем конго красным и приводить к патогномичному для амилоида яблочно-зеленому двойному лучепреломлению при просмотре в поляризованном свете [4, 10, 12, 13, 17, 18, 19]. Типичная гистологическая картина характеризуется обширной инфильтрацией внеклеточной ткани эозинофильными аморфными отложениями с признаками фолликулярной деформации и жировой метаплазии. Точный механизм, ответственный за жировую метаплазию, неизвестен. Предполагается, что отложение амилоида приводит к дисфункции

капиллярного звена, что в свою очередь приводит к от-носительной ишемии и тканевой гипоксии с последую-щей метаплазией стромальных фибробластов [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амилоидный зоб является редким заболеванием. На основании представленного клинического случая можно заключить, что амилоидный зоб может не ока-зывать существенного влияния на функцию ЩЖ даже в тех случаях, когда значительное количество патоло-гического белка замещает нормальную паренхиму ЩЖ. Амилоидный зоб следует заподозрить у всех пациентов с прогрессирующим, быстро растущим двусторонним увеличением ЩЖ с сопутствующими воспалительными процессами или дискразией плазматических клеток, а также у больных, находящихся на заместительной по-чечной терапии программным гемодиализом. Выбор так-тики лечения зависит от объема ЩЖ, наличия компрес-сионного синдрома и гормонального статуса. Прогноз заболевания в целом благоприятный, зависит от основ-ной причины отложения амилоида и компрессии приле-жащих органов. У пациентов с амилоидным зобом сле-дует предполагать системный амилоидоз и проводить обследование для оценки наличия скоплений амилоида в других органах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках № НИОКТР 123021300097-0.

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

Участие авторов. Дзеранова Л.К. — курация пациента, сбор дан-ных, одобрение финальной версии рукописи; Перепелова М.А. — сбор и анализ данных, написание текста; Деунежева С.М. — сбор и анализ данных, написание текста; Шутова А.С. — сбор и анализ данных; Пи-гарова Е.А. — внесение в рукопись важной правки; Солдатов Т.В. — проведение ультразвукового исследования, редактирование текста; Бондаренко Е.В. — проведение цитологического исследования, ре-дактирование текста; Дворянчиков Я.В. — анализ данных, редак-тирование текста; Михеенков А.А. — проведение тонкоигольной аспирационной биопсии, редактирование текста; Трошина Е.А. — внесение в рукопись важной правки, одобрение финальной версии рукописи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства между-народным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациента. Авторы настоящей статьи получили письмен-ное согласие от пациентки на публикацию фотографий и медицинских данных, упоминаемых в статье в журнале «Клиническая и эксперимен-тальная тиреология».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- UpToDate. www.uptodate.com. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-amyloidosis?sectionName=CLINICAL%20MANIFESTATIONS&topicRef=5588&anchor=H10&source=see_link#H10
- Lari E, Burhamah W, Lari A, Alsafran S, Ismail A. Amyloid goiter - A rare case report and literature review. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020;57:295-298. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.08.004>
- Siddiqui M, Gertz MA, Dean DS. Amyloid Goiter as a Manifestation of Primary Systemic Amyloidosis. *Thyroid*. 2007;17(1):77-80. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2006.0045>
- Jakubović-Čičkušić A, Hasukić B, Sulejmanović M, Čičkušić A, Hasukić Š. Amyloid Goiter: A Case Report and Review of the Literature. *Saudi journal of medicine & medical sciences*. 2020;8(2):151-155. doi: https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_308_19
- Di Crescenzo V, Garzi A, Petruzzello F, et al. Nodular goiter with amyloid deposition in an elderly patient: fine-needle cytology diagnosis and review of the literature. *BMC Surgery*. 2013;13(Suppl 2):S43. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2482-13-s2-s43>
- Рубрикатор КР. cr.minzdrav.gov.ru. Accessed December 17, 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/757_1
- Familial Mediterranean Fever - Pediatrics. MSD Manual Professional Edition. Accessed December 17, 2023. Available at: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/hereditary-periodic-fever-syndromes/familial-mediterranean-fever?query=familial-mediterranean-fever>
- Park YH, Remmers EF, Lee W, et al. Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to Yersinia pestis. *Nature Immunology*. 2020;21(8):857-867. doi: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0705-6>
- TUFAN A, LACHMANN HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. 2020;50(7):1591-1610. doi: <https://doi.org/10.3906/sag-2008-11>
- Jeladharan R, Singh A, Jat B, Phulwale RH. An unilateral rapidly growing amyloid goiter associated with osteopetrosis: a Case Report and Literature Review. *Research Square* (Research Square). Published online April 27, 2023. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2780216/v1>
- UpToDate. www.uptodate.com. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-aa-secondary-amyloidosis>
- Georgin-Lavialle S, Savey L, Buob D, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of AA amyloidosis. *La Revue de Médecine Interne*. 2023;44(2):62-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.12.004>
- Ahmed Khan Z, Ahmad S, Williams R, Gnanasambandam K, Lakshminarayanan M. Co-occurrence of Amyloid Goiter and Adipose Metaplasia in a Patient With History of Pulmonary Tuberculosis: A Case Report. *Cureus*. March 2023. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.36008>
- Yildiz L, Kefeli M, Kose B, Baris S. Amyloid goiter: two cases and a review of the literature. *Ann Saudi Med*. 2009;29(2):138-141. doi: <https://doi.org/10.4103/0256-4947.51808>
- Kimura H, Yamashita S, Ashizawa K, Yokoyama N, Nagataki S. Thyroid dysfunction in patients with amyloid goitre. *Clinical Endocrinology*. 1997;46(6):769-774. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.1841000.x>
- Бакулина Н.В., Некрасова А.С., Гудкова А.Я. и др. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика // *Эффективная фармакотерапия*. — 2020. — Т. 16. — №24. — С. 68-76 [Bakulina NV, Nekrasova AS, Gudkova AY, et al. Systemic Amyloidosis: Clinical Manifestations and Diagnosis. Effective pharmacotherapy. 2020;16(24):68-76 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-24-68-76>
- Carlos J, Torres E, Manuel L, Karen Villar Zarra, González P. Amyloid goiter diagnosis by ultrasound-guided fine needle aspiration performed by interventional pathologist. *Diagnostic Cytopathology*. 2020;49(3). doi: <https://doi.org/10.1002/dc.24625>
- Chincholi T, Ahmed T, Kumar Y, Pinto AC, Mallik E, Varghese GM. Rare cause of thyroid enlargement: Localized AA amyloid goiter – A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2022;92:106876. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.106876>
- Morado da Silva EM, Ferreira RA da C, Lozada ARC, Duarte JMS. A 54-Year-Old Woman with Papillary Thyroid Carcinoma Associated with Secondary Amyloid Goiter and Thyroid Lipomatosis. *The American Journal of Case Reports*. 2023;23:e938156. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.938156>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Деунежева Салима Мухарбековна**, аспирант [**Salima M. Deunezhewa**, MD, postgraduate student]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3104-3412>; eLibrary SPIN: 8462-9080; e-mail: deunezhewa.salima@yandex.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [**Larisa K. Dzeranova**, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Перепелова Маргарита Александровна, аспирант [**Margarita A. Perepelova**, MD, postgraduate student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; eLibrary SPIN: 8950-0673; e-mail: Perepelova.Margarita@endocrincentr.ru

Шутова Александра Сергеевна [**Aleksandra S. Shutova**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>;

eLibrary SPIN: 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [**Ekaterina A. Pigarova**, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Солдатова Татьяна Васильевна, к.м.н. [**Tatiana V. Soldatova**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-3118>;

eLibrary SPIN: 1305-8829; e-mail: tatmoscow@yandex.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [**Ekaterina V. Bondarenko**, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

Дворянчиков Ярослав Владимирович, аспирант [**Yaroslav V. Dvoryanchikov**, MD, postgraduate student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3747>; eLibrary SPIN: 5397-7404; e-mail: yaroslav.dvoryanchikov@gmail.com

Михеенков Александр Александрович [**Alexander A. Mikheenkoy**, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9981-1767>; eLibrary SPIN: 6824-5971; e-mail: Mikheenkoy_Alexander@mail.ru

Абросимов Александр Юрьевич, д.м.н., профессор [**Alexandr U. Abrosimov**, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>; eLibrary SPIN: 4089-9502; e-mail: nikitarusskikh@mail.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 15.09.2024. Рукопись одобрена: 18.09.2024. Received: 15.09.2024. Accepted: 18.09.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Деунежева С.М., Дзеранова Л.К., Перепелова М.А., Шутова А.С., Пигарова Е.А., Солдатова Т.В., Бондаренко Е.В., Дворянчиков Я.В., Михеенков А.А., Абросимов А.Ю., Трошина Е.А. Амилоидный зоб: трудности дифференциальной диагностики, выбор тактики лечения // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №1. — С. 49-55. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12797>

TO CITE THIS ARTICLE:

Deunezhewa SM, Dzeranova LK, Perepelova MA, Shutova AS, Pigarova EA, Soldatova TV, Bondarenko EV, Dvoryanchikov YaV, Mikheenkoy AA, Abrosimov AU, Troshina EA. Amyloid goiter: difficulties of differential diagnosis, choice of treatment tactics. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(1):49-55. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12797>

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БЕЛКОВЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Т.Н. Аксенова*, Е.В. Бондаренко, В.А. Иоутси, Ф.М. Абдулхабилова, В.Э. Ванушко, П.В. Белоусов, А.В. Дзодзаева, Н.А. Кициловская, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Опухоли щитовидной железы (ЩЖ) чрезвычайно распространены. Заболеваемость злокачественными новообразованиями ЩЖ быстро возросла за последние десятилетия, хотя неясно, является ли это истинным увеличением или результатом широкого использования скринингового ультразвукового исследования. Стандартизированной диагностической манипуляцией, определяющей риск злокачественного потенциала и показания для оперативного лечения образований ЩЖ, является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием клеточного аспирата. Несмотря на то, что в преобладающем проценте случаев удается провести дифференциальную диагностику между раком щитовидной железы (РЩЖ) и доброкачественными образованиями ЩЖ, существует проблема диагностики при промежуточных категориях цитологических заключений по Bethesda, что обуславливает необходимость поиска альтернативных решений. Это определяет потребность в расширении предоперационных диагностических возможностей. Одним из ключевых направлений работы по ее реализации является изучение протеомных данных при различных патологиях ЩЖ. Изучение протеома опухолей ЩЖ открывает возможность выявления специфических белковых маркеров или механизмов, которые играют ключевую роль в онкогенезе, метастазировании опухолей ЩЖ, а также определения потенциальных мишеней для новых методов диагностики и лечения этих заболеваний. Все вышеизложенное определяет актуальность и практическую значимость изучения патологии ЩЖ на молекулярном уровне, рассмотрения потенциала белков как маркеров.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: белковые маркеры; рак щитовидной железы; аденома щитовидной железы; диагностика; протеомика.

POTENTIAL PROTEIN MARKERS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THYROID NEOPLASMS

© Tatyana N. Aksenova*, Ekaterina V. Bondarenko, Vitaliy A. Ioutsy, Fatima M. Abdulkhabirova, Vladimir E. Vanushko, Pavel V. Belousov, Ariya V. Dzodzaeva, Natalya A. Kitsilovskaya, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Tumors of the thyroid gland are extremely common. The incidence of malignant thyroid neoplasms has increased rapidly in recent decades, although it is unclear whether this is a true increase or the result of widespread use of screening ultrasound. The standard diagnostic procedure for determining the risk of malignancy and indications for surgical treatment of thyroid neoplasms is fine-needle aspiration biopsy followed by cytologic examination of the cellular aspirate. Despite the fact that in the majority of cases it is possible to make a differential diagnosis between thyroid cancer and benign thyroid masses, there is a diagnostic problem with intermediate categories of cytologic findings according to Bethesda, which makes it necessary to search for alternative solutions. This determines the need to expand preoperative diagnostic possibilities. One of the key directions of work on its realization is the study of proteomic data in various thyroid pathologies. The study of the proteome of thyroid tumors opens the possibility of identifying specific protein markers or mechanisms that play a key role in the oncogenesis and metastasis of thyroid tumors, as well as potential targets for new methods of diagnosis and treatment of these diseases. All this determines the relevance and practical importance of studying thyroid pathology at the molecular level, taking into account the potential of proteins as markers.

KEYWORDS: protein markers; thyroid cancer; thyroid adenoma; diagnosis; proteomics.

ВВЕДЕНИЕ

РЩЖ является одним из наиболее распространенных эндокринных злокачественных новообразований, частота которого растет во всем мире [1]. По данным от 2020 г., показатели заболеваемости РЩЖ составляли 10,1 на 100 000 женщин и 3,1 на 100 000 мужчин. Несмотря на неуклонный рост заболеваемости, смертность от РЩЖ остается достаточно низкой и составляет 0,5 на 100 000 женщин и 0,3 на 100 000 мужчин [2]. Объяс-

нения роста заболеваемости РЩЖ во всем мире противоречивы. Некоторые исследователи считают, что рост выявляемых заболеваний ЩЖ вызван феноменом гипердиагностики за счет выявления на УЗИ образований размером менее 1 см [3, 4].

Узлы ЩЖ могут быть обнаружены с помощью УЗИ более чем у 67% здорового населения [5]. Учитывая, что в 10–15% случаев узловые образования при морфологической послеоперационной верификации оказываются злокачественными, существует потребность

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



в достоверном определении злокачественного потенциала на дооперационном этапе [6]. Система стратификации признаков злокачественного потенциала узлов ЩЖ, по данным УЗИ, TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) предложена впервые в 2009 г. [7]. В 2017 г. Европейская ассоциация ЩЖ создала новую Европейскую систему данных и отчетности по визуализации ЩЖ, названную EU-TIRADS. На оценку EU-TIRADS влияют такие признаки УЗИ, как форма, края, эхогенность, состав, кальцификации и наличие других гиперэхогенных очагов образований. В соответствии с категориями EU-TIRADS, новообразованию присваивается номер от 1 до 5, что отражает возрастающий злокачественный риск [8]. Данная классификация доказала удовлетворительную диагностическую ценность [9]. Но, к сожалению, результаты УЗИ могут отличаться в различных учреждениях или у отдельных лиц, что снижает достоверность метода.

Золотым стандартом диагностики новообразований ЩЖ является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием, при интерпретации которого используют систему Bethesda. Учитывая пересмотр классификации от 2023 г., к категориям Bethesda относятся: I — недиагностический результат, II — доброкачественная опухоль, III — атипия неопределенного значения (с ядерной или другой атипией), IV — фолликулярное новообразование, V — подозрение на злокачественность, VI — злокачественная опухоль [10].

Несмотря на утвержденную во всем мире классификацию и стандартизацию данного метода, неоднократно сообщалось, что результаты ТАБ могут иметь расхождение с последующим гистологическим диагнозом в 34% случаев [11, 12]. Чаще всего диагностические ошибки возникают в III и IV группах по Bethesda, послеоперационное выявление злокачественных новообразований составляет до 27,6% [13]. Нужно отметить, что новообразования ЩЖ с фолликулярным строением наиболее сложны при цитологической диагностике. Оценка их злокачественного потенциала производится только морфологически по наличию сосудистой или полной капсулярной инвазии.

Приведенные недостатки современных методов диагностики определяют необходимость исследований, направленных на поиск дополнительных уточняющих тестов, способствующих более точному выявлению злокачественных новообразований на дооперационном этапе и выбору адекватного объема оперативного лечения.

На сегодняшний день методам протеомного анализа уделяется все больше внимания, поскольку они могут идентифицировать и количественно определить тысячи белковых компонентов в одном и том же биологическом образце. Многие опубликованные протеомные исследования направлены на поиск потенциальных биомаркеров РЩЖ. Самые ранние попытки протеомики РЩЖ были сосредоточены на том, чтобы отличать рак от доброкачественных поражений. Например, в 2011 г. обнаружили 145 специфичных белков для папиллярного рака (ПР) ЩЖ, и 53 были специфичны для нормальной ЩЖ с помощью метода жидкостной хроматографии, tandemной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС) [14]. В 2018 г. протеом-

ное исследование, основанное на масс-спектрометрии высокого разрешения без применения изотопных меток, идентифицировало 2788 белков [15]. В ранних исследованиях обычно использовался одномерный или двумерный гель-электрофорез с последующим масс-спектрометрическим анализом [16, 17]. Несмотря на большие объемы данных об открытии различных биомаркеров РЩЖ, лишь немногие из них могут быть применены в клинической лабораторной диагностике. Во многих случаях использование каждой из этих молекул по отдельности может оказаться бесполезным, поэтому комбинация двух или более биомаркеров может внести более существенный вклад в диагностику РЩЖ.

1.1. ОСНОВНЫЕ БЕЛКОВЫЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Определение точного злокачественного потенциала новообразования ЩЖ имеет решающее значение для прогноза и выбора лечения этого злокачественного новообразования. Интерпретация протеомных данных пациентов с РЩЖ открывает возможности для обширного анализа различий в экспрессии и/или численности белков. Таким образом, протеомные методы анализа имеют большой потенциал обнаружения группы белков, связанных с определенным фенотипом.

В настоящее время наиболее изученные и значимые белковые маркеры — матриксные металлопротеиназы (MMP: MMP-1, 2, 7, 9), тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP: TIMP-1, 2), фактор роста эндотелия сосудов типа C (VEGF-C), основной фактор роста фибробластов (bFGF), Е-кадгерин, дизаггерин, галектин-3, рецептор хемокинов (chemokine receptor type 4, CXCR4), хемокин подсемейства CXC (stromal cell-derived factor-1, CXCL12), моноклональные антитела, направленные против поверхностного белка мезотелиальных клеток (hector battiforamesothelial epitope-1, HBME-1), прототипный маркер естественных киллеров (CD56).

MMP-1, -2, -9 являются внеклеточными цинкозависимыми протеолитическими ферментами, относящимися к группе катепсинов, способными разрушать белки и гликопротеины внеклеточного матрикса, регулировать цитокины и факторы роста [18]. Матриксные металлопротеиназы обеспечивают проникновение сосудов в опухоль, впоследствии опухолевые клетки способны растворять базальные мембраны путем протеолитической дегградации. Это, в свою очередь, увеличивает риск инвазии опухолевых клеток [19]. Повышенный уровень экспрессии белков MMP-2 и MMP-9 является предиктором неблагоприятного прогноза в отношении метастазирования. Наблюдается положительная корреляция между сверхэкспрессией MMP-2 и MMP-9 и более высокими показателями опухолевой инвазии, ангиогенеза и метастазирования опухоли [20, 21].

Е-кадгерин. Этот белок представляет собой однопроходный трансмембранный гликопротеин, который играет ключевую роль в клеточной адгезии в эпителиальных тканях. Он является членом семейства белков кадгеринов, которые опосредуют межклеточную адгезию посредством гомофильных взаимодействий. Снижение экспрессии Е-кадгерина в значительной степени

коррелирует с предрасположенностью к развитию ПР ЩЖ, низкой степенью его дифференцировки и высоким уровнем метастазирования в лимфатические узлы. Это может рассматриваться в качестве потенциальных факторов неблагоприятного прогноза течения РЩЖ [22].

CXCR4 и CXCL12. CXCL12 представляет собой небольшой цитокин, принадлежащий к семейству хемокинов CXС, также известный как SDF-1 (фактор 1, полученный из стромальных клеток). CXCR4 представляет собой семитрансмембранный рецептор, связанный с G-белком (GPCR), кодируемый геном *CXCR4*. При связывании с CXCL12 CXCR4 запускает нижестоящие сигнальные каскады через гетеротримерные G-белки, что приводит к активации нескольких внутриклеточных сигнальных путей, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K)/Akt, митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK) и кальциевые пути. Вероятно, при РЩЖ сигнальная ось CXCL12 / CXCR4 путем активации сигнальных путей способствует метастазированию опухоли за счет усиления миграции и инвазии раковых клеток в отдаленные участки [23].

Согласно исследованию, совместная экспрессия CXCR4/CXCL12 положительно коррелирует с метастазами ПР ЩЖ в лимфатические узлы, тогда как высокая экспрессия CXCR4 или CXCR7 сочетается с прогрессивным ростом узла как при ПР ЩЖ, так и фолликулярном раке (ФР) ЩЖ [24].

TIMP-1, -2 являются секреторными белками, специфическими ингибиторами MMP. Механизм ингибирования осуществляется как на уровне активации проферментов, так и на моменте активации MMP. Предполагается, что функцией TIMP является подавление всех изменений, вызываемых MMP (увеличение размера, числа опухолей, активация ангиогенеза). Однако информация о роли TIMP в онкогенезе неоднозначна. В некоторых исследованиях отмечена сверхэкспрессия белков TIMP-1, TIMP-2, что было ассоциировано с повышенным риском рецидива опухоли [25]. Также наблюдается значимая корреляция белков группы TIMP с большим размером опухоли, поздней клинической стадией, а также повышенной интратиреоидной и сосудистой инвазиями [26].

HBME-1. Представляет собой моноклональное антитело, которое первоначально было предназначено для идентификации мезотелиальных клеток. Недавние исследования доказали, что высокая экспрессия HBME-1 имеет наиболее важное диагностическое значение в определении агрессивного течения ПР ЩЖ [27, 28]. Однако роль экспрессии HBME-1 в контексте ФР ЩЖ остается дискуссионной темой в научной литературе. В ряде исследований отмечается диагностическая значимость данного белка, в то время как в других она отрицается [29, 30].

CD56. CD56 или молекула адгезии нервных клеток представляет собой гомофильный мембранный гликопротеин. Эта молекула адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов, которая обычно экспрессируется на поверхности нейронов, глии, клеток скелетных мышц и естественных клеток-киллеров. Также экспрессия CD56 присутствует в нормальных фолликулярных клетках ЩЖ и теряется при злокачественных поражениях ЩЖ. Считается, что CD56 участвует в регуляции клеточной подвижности, гомофильной связи между нейронами, а его экспрессия может влиять на миграционную способность опухолевых клеток. Согласно результатам недавних ис-

следований, сниженная экспрессия CD56 коррелирует со злокачественным потенциалом новообразований ЩЖ, что может иметь диагностическую ценность при дифференциальной диагностике ПР ЩЖ и ее доброкачественных поражений, при которых экспрессия этого белка нормальная или высокая [31, 32].

Галектин-3. Галектин-3 представляет собой белок, принадлежащий к семейству галектинов, которые представляют собой β -галактозидсвязывающие лектины, участвующие в биологических процессах клетки (адгезия, пролиферация, дифференцировка, апоптоз); он способен экспрессироваться как внутриклеточно, так и во внеклеточном матриксе. Аберрантная экспрессия галектина-3 в нормальных клетках ЩЖ блокирует программу апоптоза, в результате позволяет накапливать мутации ДНК и молекулярные изменения, которые, в свою очередь, способствуют развитию рака [33]. Наиболее изучены у человека галектин-1, -3 и -9. В литературе описана роль галектинов при различных аутоиммунных заболеваниях, патологии почек, опухолевых процессах, включая онкогематологические заболевания и солидные опухоли. В нескольких исследованиях было зафиксировано, что галектин-3 является потенциальным маркером РЩЖ [34]. Чаще экспрессия данного маркера наблюдается при ПР ЩЖ, возможность использования экспрессии галектина-3 в диагностике ФР ЩЖ на сегодняшний день неоднозначна [28]. К примеру, по данным проведенного иммуногистохимического исследования, между тканями фолликулярных новообразований ЩЖ обнаружено, что галектин-3 определялся в 100% случаев при ФР ЩЖ и в 22,5% случаев при фолликулярной аденоме (ФА). Вероятно, выявление галектина-3 в ткани ФА с выраженным полиморфизмом при отсутствии инвазии коррелирует с его выявлением в ткани фолликулярной опухоли неопределенного злокачественного потенциала [76].

VEGF-C. Белки, относящиеся к семейству VEGF, представляют собой гликопротеины, основными функциями которых являются стимуляция ангиогенеза и лимфогенеза, что увеличивает способность злокачественных новообразований к метастазированию в лимфатические узлы [35, 36, 37].

bFGF. Является многофункциональным регуляторным пептидом, который играет важную роль в стимуляции роста новых капилляров (ангиогенезе), а также в пролиферации и митозе клеток. bFGF активирует пролиферацию в клетках эндотелия с другими ангиостимулирующими факторами за счет связывания со специфическими трансмембранными и внутрицитоплазматическими рецепторами. Данное взаимодействие стимулирует выброс опухолевыми клетками различных протеолитических ферментов и коллагеназ, что способствует метастазированию и инфильтрации. По некоторым данным, наблюдается, что высокая экспрессия bFGF коррелирует с более агрессивным течением карцином ЩЖ [38]. Этот белок играет решающую роль в росте, пролиферации и дифференцировке клеток.

Существует постоянно увеличивающийся список потенциальных биомаркеров, которые могут стать определяющими в дополнительной дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы (табл. 1), однако еще нет указаний на конкретные диагностические панели.

Таблица 1. Потенциальные белковые биомаркеры рака щитовидной железы, выявленные с помощью протеомного анализа

Белковый маркер	Сопоставление уровня экспрессии с клинико-патологическими характеристиками	Группы исследования	Материал исследования	Метод исследования	Количество	Ref.
ISG15, PLXNB2	Уровни были значительно повышены у пациентов с ПР ЩЖ или ФА по сравнению со здоровой группой и пациентами с многоузловой гиперплазией	ПР ЩЖ/ многоузловая гиперплазия/ФА	плазма	MS	58	[63]
S100A6	Более высокая экспрессия ПР ЩЖ по сравнению с другими группами опухолей или нормальной тканью	ПР ЩЖ/ФР ЩЖ/ ФА	ткань	SELDI-TOF-MS	29	[64]
C3, KRT10, C4A и APOH	У ПР ЩЖ по сравнению со здоровыми субъектами наблюдалась повышенная экспрессия	ПР ЩЖ	плазма	2D-гель-электрофорез, MALDI-TOF-TOF	37	[51]
C3, KRT10, C4A и AHSG	В группе ПР ЩЖ по сравнению с многоузловой гиперплазией наблюдалась повышенная экспрессия	ПР ЩЖ/ многоузловая гиперплазия	плазма	2D-гель-электрофорез, MALDI-TOF-TOF	37	[51]
CFHR1	CFHR1 имел более высокую диагностическую эффективность при различии пациентов с медуллярным раком ЩЖ и пациентов с ПР ЩЖ	ПР ЩЖ/ медуллярный рак ЩЖ	плазма	DIA-MS	54	[65]
PDLIM5	Сообщается, что он может способствовать развитию ПР ЩЖ за счет усиления сигнального каскада Ras/ERK	ПР ЩЖ	ткань	ВЭЖХ-МС/МС	6	[15]
MT4-MMP, MT6-MMP	Более высокие уровни как у ПР ЩЖ, так и у многоузловой гиперплазии по сравнению со здоровой группой	ПР ЩЖ/ многоузловая гиперплазия/ здоровая группа	плазма	ИФА	82	[66]
LCAT, GPX3 and leukotriene B4	Более высокие уровни у ПР ЩЖ в отличие от многоузловой гиперплазии	ПР ЩЖ/ многоузловая гиперплазия	плазма	DIA-MS	35	[67]
FN1 (CHI3L1)	Сверхэкспрессированы в опухолевых тканях по сравнению со здоровой группой	ПР ЩЖ	ткань	ВЭЖХ-МС/МС	10	[41]
galectin-3, cytokeratin 19, and cathepsin B, peroxiredoxin 2, HSP 70	Сверхэкспрессируются в ПР ЩЖ в сравнении со здоровой группой	ПР ЩЖ	ткань	2D-гель-электрофорез	5	[68]
A1AT, A1B, APOA4, AHSG	Более высокие уровни A1AT и A1B были обнаружены у ПР ЩЖ без зоба в сравнении с зобом, тогда как ПР ЩЖ с зобом в сравнении с зобом был связан с повышенным содержанием APOA4 и AHSG	ПР ЩЖ с зобом/ ПР ЩЖ без зоба/ зоб	Плазма ткань	2D-гель-электрофорез	34	[69]

Продолжение таблицы 1

Белковый маркер	Сопоставление уровня экспрессии с клинико-патологическими характеристиками	Группы исследования	Материал исследования	Метод исследования	Количество	Ref.
complement C4A/B	В результате комплемент C4A/B идентифицирован как потенциальный маркер для диагностики ПР ЩЖ	ПР ЩЖ	плазма	MALDI-TOF-MS	168	[48]
CHCHD2, SUCLG2, STOML2, C21orf33, FH, HSD17B10 и ETFB	Могут являться потенциальными кандидатами в биомаркеры для дифференциальной диагностики ФА с ФР ЩЖ	ФА/ФР ЩЖ	ткань	ВЭЖХ-МС/МС	-	[57]
ANXA1	Количественные результаты экспрессии ANXA1 показали, что он может являться многообещающим биомаркером для различения фолликулярного подтипа ПР ЩЖ от ФА и ФР ЩЖ	Фолликулярный подтип ПР ЩЖ/ФА/ФР ЩЖ	ткань	DIA-MS	34	[58]
E-cadherin	Снижение экспрессии E-cadherin в ПР ЩЖ по сравнению с нормальными тканями и тканями ФА	ПР ЩЖ/ФА	ткань	ВЭЖХ-МС/МС	32	[70]
GC, HP, APOH, ORM2, TTR	У ПР ЩЖ по сравнению со здоровыми субъектами наблюдалась сниженная экспрессия	ПР ЩЖ	плазма	2D-гель-электрофорез, MALDI-TOF-TOF	37	[51]
GC, HP, APOA4, IGKV3-20, IGKC	В группе ПР ЩЖ по сравнению с многоузловой гиперплазией было обнаружено снижение белков	ПР ЩЖ/многоузловая гиперплазия	плазма	2D-гель-электрофорез, MALDI-TOF-TOF	37	[51]
Cathepsin B, ATP synthase D chain, prohibitin	При ПР ЩЖ наблюдалась сверхэкспрессия D-цепи АТФ-синтазы и прогибина, что позволяет дифференцировать от ФР ЩЖ	ФА/ФР ЩЖ/ПР ЩЖ	ткань	2D гель-электрофорез	-	[71]
14-3-3 protein beta/alpha, epsilon, and zeta/delta, peroxiredoxin 6, selenium-binding protein 1, protein disulfide-isomerase precursor, annexin A5, tubulin alpha-1B chain, α1-antitrypsin precursor	Результаты обладали прогностической способностью между ФР ЩЖ и ФА или ФР ЩЖ и ПР ЩЖ	ФА/ФР ЩЖ/ПР ЩЖ	ткань	2D гель-электрофорез	39	[72]

Окончание таблицы 1

Белковый маркер	Сопоставление уровня экспрессии с клинико-патологическими характеристиками	Группы исследования	Материал исследования	Метод исследования	Количество	Ref.
S100-A6, vimentin, cytoplasmic actin 1, prelamin A/C, 60S ribosomal protein L6 and L8	Анализ позволил дифференцировать НИФТП от нормальной ткани ЩЖ. Пептидные профили НИФТП и фолликулярного подтипа ПР ЩЖ оказались схожими	Фолликулярный подтип ПР ЩЖ/НИФТП	ткань	MALDI MSI	21	[73]
TGFβ-induced protein ig-h3	TGFBI часто сверхэкспрессируется при ФР ЩЖ по сравнению с ФА	ФР ЩЖ/ФА/ПР ЩЖ	ткань	ВЭЖХ-МС/МС	32	[70]
Члены комплекса Arp2/3, IQGAP1	Белок IQGAP1 значительно увеличивается при ПР ЩЖ, тогда как белок IQGAP2 высоко экспрессируется при поражениях фолликулярного подтипа ПР ЩЖ	Фолликулярный подтип ПР ЩЖ/ПР ЩЖ	ткань	ВЭЖХ-МС/МС	18	[74]
SRC, TLN1, ITGB2, CAPNS1	Результаты выявили сверхэкспрессию специфических белков у пациентов с ПР ЩЖ с метастазами в лимфатические узлы	ПР ЩЖ с/без метастазами в лимфатические узлы	Экзосомы, полученные из сыворотки	ВЭЖХ-МС/МС	49	[75]

Комментарии. Компонент комплемента 3 (C3), компонент комплемента C4a (C4A), цитокератин 10 (KRT10), бета-2-гликопротеин 1 (APOH), витамин D-связывающий белок (GC), гаптоглобин (HP), транстиретин (TTR), аполипопротеин A4 (APOA4), альфа-1-кислый гликопротеин 2 (ORM2), альфа-2-HS-гликопротеин (AHSG), переменная каппа иммуноглобулина 3–20 (IGKV3-20) и константа каппа иммуноглобулина (IGKC). Убиквитиноподобный белок 15 (ISG15), плексин-B2 (PLXNB2). TGFβ-индуцированный белок ig-h3 (TGFBI). Белок 1, родственный фактору H комплемента (CFHR1), фибронектин (FNC), цитоплазматический актин 1 (ACTB1), преламин-A/C (LMNA), родственный белок теплового шока 71KDa (HSP7C) и изофермент 1 аденилатциклазы (KAD1), галектин-3, цитокератин 19 и катепсин В, пероксиредоксин 2. Матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2). Альфа-1-антитрипсин (A1AT), аполипопротеин A-IV и альфа-2-HS-гликопротеин (AHSG). Альфа-1- бета-гликопротеин (A1B), аполипопротеин A-IV (APOA4). Фибронектина 1 (FN1), гелзолина (GSN) и UDP-глюкозо-4-эпимеразы (GALE). Митохондриальный белок CHCHD2, бета-субъединица сукцинил-КоА лигазы (SUCLG2), митохондриальный стоматин-подобный белок-2 (STOML2), митохондриальный гомолог белка E51 (C21orf33), митохондриальная фумарат-гидратаза (FH), 3-гидроксацил-КоА дегидрогеназа типа-2 (HSD17B10) и флавопротеин (ETFB). Аннексин A1 (ANXA1). 14–3-3 белки бета/альфа, эпсилон и зета/дельта, пероксиредоксин 6, селенсвязывающий белок 1, предшественник протеиндисульфид-изомеразы, аннексин A5, цепь тубулина альфа-1B, предшественник α1-антитрипсина. S100-A6, виментин, цитоплазматический актин 1, преламин A/C, 60S рибосомальный белок L6 и L8. TGFβ-индуцированный белок ig-h3 (TGFBI). MALDI-MSI — масс-спектрометрическая визуализация с использованием матричной лазерной десорбции/ионизации. 2D-гель-электрофорез, двумерный гель-электрофорез. ЖХ-МС/МС, tandemная масс-спектрометрия, связанная с жидкостной хроматографией. SELDI-TOF MS, времяпролетная масс-спектрометрия с лазерной десорбцией/ионизацией с усиленной поверхностью. Масс-спектрометрия с независимым сбором данных (DIA-MS).

1.2. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА

Одним из основных методов протеомного анализа является масс-спектрометрия, которая позволяет установить качественный и количественный состав белков в исследуемом образце. Этот метод может использоваться автономно либо в сочетании с жидкостной хроматографией (ЖХ) или капиллярным электрофорезом (КЭ). Одним из ключевых процессов масс-спектрометрического анализа является ионизация образца — получение заряженных частиц анализируемого вещества для дальнейшего разделения их по отношению массы к заряду в масс-анализаторе. Для этого используются источники ионизации, которые различаются по конструкции и дают на выходе разные типы ионов.

Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (MALDI) — один из автономных методов в масс-спектрометрии, основанный на ионизации веществ в образце под действием лазерного излучения при содействии легко ионизируемого вещества — матрицы, которая берется в избытке. Это один из немногих масс-спектрометрических методов, который в сочетании с времяпролетным масс-анализатором (Time-of-Flight, TOF) позволяет анализировать белки в нативном виде и получать их однозарядные молекулярные ионы и, следовательно, определять непосредственно молекулярную массу. Существует разновидность этого метода, в которой для специфического связывания белков используется модифицированная поверхность. Сопутствующие компоненты образца при этом могут быть удалены промывкой. Такая разновидность называется

лазерная десорбция/ионизация, усиленная поверхностью (Surface-enhanced laser desorption/ionization, SELDI). Еще один вариант десорбционных методов ионизации использует пучок быстрых ионов, направленных на поверхность с нанесенным образцом. Ионы образуются в результате переноса заряда с направленных на поверхность ионов к анализируемым веществам в образце. Такой метод называется масс-спектрометрия вторичных ионов (Secondary Ion Mass Spectrometry, SIMS). Несмотря на высокое пространственное разрешение, этот метод не получил широкого распространения ввиду высокого уровня фрагментации образующихся ионов и некоторых технических особенностей.

Принципиально другой подход для получения ионов основан на распылении раствора анализируемых веществ в электрическом поле или в область с большой концентрацией заряженных частиц. Один из наиболее распространенных таких методов — ионизация электрораспылением (Electrospray Ionization, ESI) — основан на получении заряженных частиц в растворе, который распыляется из тонкого капилляра, находящегося под высоким напряжением (1–5,5 кВ), при содействии нескольких потоков инертного газа.

Этот метод хорошо сочетается с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и капиллярным электрофорезом, но также может быть использован автономно без дополнительных технических приспособлений. При этом анализируемый образец подают в источник ESI в виде раствора. Такой вариант использования масс-спектрометрии называют регистрацией спектра с прямым вводом образца (Direct Injection Acquisition, DIA). В результате ионизации электрораспылением белковые молекулы способны образовывать многозарядные ионы, благодаря чему их наблюдаемая масса уменьшается кратно заряду иона, поскольку масс-анализаторы определяют отношение массы к заряду. В итоге ионизированные молекулы могут быть зафиксированы на достаточно низких массах, однако из-за образования большого количества многозарядных ионов интенсивность каждого из них будет крайне низкой, что связано с распределением исходного количества анализируемого вещества на большое количество ионов с разным зарядом. Тем не менее ионизация электрораспылением находит применение для анализа белковых фрагментов. Для того чтобы зафиксировать и идентифицировать белковую молекулу, образец подвергается протеолизу при помощи протеиназ — ферментов, селективно разрушающих пептидные связи. Обычно в этом процессе используют трипсин, пепсин, химо трипсин и т.д. Наибольшее распространение получил трипсин, так как он селективно разрушает пептидные связи, образованные лизином или аргинином в качестве карбоксильной компоненты. При этом образуются так называемые триптические пептиды, имеющие массу до 3 кДа. Наличие в аминокислотной последовательности лизина или аргинина приводит к тому, что при ионизации электрораспылением происходит образование двузарядных ионов за счет протонирования основных центров в голове пептида и в боковой цепи вышеуказанных аминокислот. При этом наблюдаемая масса оказывается вдвое ниже и может быть зафиксирована стандартными tandemными масс-спектрометрами высокого разрешения. Проведение принудительной

фрагментации ионов триптических пептидов позволяет получить спектр фрагментных ионов, который используется для установления их аминокислотной последовательности. Она же в свою очередь может быть применена для восстановления сиквенса исходного белка. Характеристичные триптические пептиды также могут быть использованы для абсолютного количественного анализа целевых белков, даже если они находятся в очень сложной по составу смеси. Для этого применяются методы высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) и капиллярного электрофореза с масс-спектрометрией (КЭ-МС/МС) с источником ионизации ESI, которые позволяют разделить между собой триптические пептиды и провести количественный анализ.

Кроме этого, ионизация электрораспылением может выступать в качестве основы десорбционного метода: при направлении спрея, несущего заряженные частицы, на поверхность может происходить вторичная ионизация, аналогично методу SIMS, однако в данном случае не наблюдается существенной фрагментации образующихся ионов. Такой метод получил название «десорбционная электрораспылительная ионизация» (Desorption Electrospray Ionization, DESI).

Описанные выше масс-спектрометрические методы могут применяться не только для анализа индивидуальных белков или их смесей, но и для анализа более сложных объектов. Масс-спектрометрическая визуализация (Mass spectrometry imaging, MSI) — это эффективный инструмент для построения поверхностной картины образца по его масс-спектрам, полученным в точках по всей его площади. Он основан на точечной ионизации образца с шагом 10–50 мкм одним из трех методов: MALDI, DESI или SIMS. При этом ионизации точечно пошагово подвергается вся поверхность образца, которым может выступать тонкий срез опухолевой ткани. Особым преимуществом MSI в исследованиях опухолевых тканей является выделение молекулярных профилей для определенных типов клеток, то есть молекулярно-клеточное типирование. Такой подход является весомым дополнением к иммуногистохимическим методам и позволяет в совокупности с ними получать существенно больше информации об образцах исследуемых тканей и, следовательно, о происходящих в них патологических процессах.

2.1. ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПР ЩЖ является наиболее распространенной формой злокачественного новообразования ЩЖ [39].

В имеющихся исследованиях выявляли белковые биомаркеры в тканях или клеточных линиях, применяя SELDI-TOF-MS для анализа различий в уровнях белка между РЩЖ и контрольными образцами тканей. Они показали, что различия в профилях экспрессии белка в тканях не эквивалентны таковым в сыворотке, что указывает на то, что протеомные исследования ткани не репрезентативны для поиска маркеров ранней диагностики [40].

Многочисленные работы по анализу экспрессии генов в тканях ПР ЩЖ указывают на потенциально ценные в диагностике этого заболевания белки-маркеры. Так, в качестве маркера ПР ЩЖ интерес может представлять

фибронектин-1 (продукт гена FN1) и хитиназо-3-подобный белок 1 (продукт гена CHI3L1). Они были значительно сверхэкспрессированы в опухолевых тканях по сравнению с уровнями, наблюдаемыми в нормальных тканях ЩЖ [41, 42, 43]. Ростовой фактор дифференциации 15 (продукт гена *GDF15*) не только сверхпродуцируется в тканях ПР ЩЖ, но и циркулирует в плазме крови пациентов с раком в большей концентрации по сравнению со здоровыми пациентами. Экспрессия *GDF15* связана с активацией ответа митохондриального интегрированного пути на стресс у пациентов с ПР ЩЖ. При этом активация *STAT3*, индуцированная *GDF15*, определяет прогрессирование опухоли при РЩЖ и сигнальная ось *GDF15*-*STAT3* рассматривается как мишень агрессивности [44].

Ингибитор сериновой протеазы (*SERPINE2*) и секреторный ингибитор протеазы лейкоцитов (*SLPI*) могут играть значительную роль в развитии ПР ЩЖ, оценка их концентрации в сыворотке крови рассматривается как маркер для дифференциации новообразований во время предоперационной диагностики с опухолью ЩЖ [45]. В некоторых исследованиях представлены данные по уровням *MMP2*, *MMP9*, *TIMP1* и *TIMP2*, которые достоверно выше в периферической крови пациентов с РЩЖ, чем у пациентов с доброкачественными образованиями в ЩЖ [46]. *MMP 2* и *MMP 9* могут специфически разрушать коллаген типа IV (основной компонент внеклеточного матрикса, который является основным барьером на пути метастазирования опухоли). Более того, они считаются наиболее непосредственными и важными *MMP* в процессе инвазии и метастазирования опухоли. *TIMP2* предотвращает самоактивацию *MMP2* главным образом за счет образования стабильных комплексов с предшественником *MMP2* или напрямую ингибирует каталитическую активность *MMP2* путем объединения с ним. *TIMP1* в свою очередь является специфическим ингибитором *MMP9*.

Группа ученых провела комплексный анализ тканевых и сывороточных протеомов пациентов с ПР ЩЖ и здоровой контрольной группой, по результатам которого более высокая экспрессия наблюдалась у FN1, гельзолина (*GSN*) и UDP-глюкозо-4-эпимеразы (*GALE*). FN1 — гликопротеин, который является важным компонентом внеклеточного матрикса, участвует в прогрессировании и метастазировании рака, резистентности к терапии. *GALE* представляет собой гликозилтрансферазу. *GSN* — цитоскелетный белок, который может индуцировать передачу сигналов эпителиально-мезенхимального перехода и последующей инвазии опухоли [47]. В другом исследовании были взяты образцы сыворотки пациентов с ПР ЩЖ и сыворотки контрольной группы (без ПР ЩЖ). В результате комплемент C4A/B был идентифицирован как потенциальный маркер для диагностики ПР ЩЖ [48]. Также обнаружили, что CFHR1 демонстрировал высокую диагностическую эффективность при дифференциальной диагностике медуллярного и папиллярного рака ЩЖ [49]. Белок CFHR1 блокирует активность конвертазы C5 и препятствует поверхностной ассоциации C5b, регулируя систему комплемента [50].

В ряде случаев при ПР ЩЖ может выявляться сопутствующая патология, такая как многоузловой или одноузловой зоб. По данным исследования, наблюдается, что

при таком сочетании прослеживается различия в наборе белков, выявляемых как в ткани, так и в сыворотке. Более высокие уровни альфа-1 антитрипсина (*A1AT*) и белка теплового шока 70 кДа или содержание *A1AT* и альфа-1-бета-гликопротеина были связаны с ПР ЩЖ без зоба, более низкие уровни *A1AT*, протеиндисульфидизомеразы и убиквитин-конъюгирующего фермента E2n или повышенное содержание аполипопротеина A-IV (*APOA4*) и альфа-2-HS гликопротеина (*AHSG*) казались очевидными при ПР ЩЖ с зобом [40].

Эти отличия лежат в основе предположения о том, что ПР ЩЖ с зобом и без имеют абсолютно разную белковую природу. Однако следует отметить, что содержание этих белков может зависеть от различных физиологических условий. Например, уровни белков острой фазы вариабельны в ответ на инфекцию, воспаление или повреждение тканей.

Нельзя не отметить, что в нескольких исследованиях наблюдалось снижение уровня *APOA4* у пациентов с ПР ЩЖ по сравнению с людьми, имеющими доброкачественные новообразования, а также со здоровыми участниками из контрольной группы. Среди других потенциальных белковых маркеров представляет интерес компонент комплемента 3 (*C3*), компонент комплемента C4a (*C4A*), согласно результатам, наблюдалась сверхэкспрессия белков в группе пациентов с ПР ЩЖ по сравнению как с многоузловой гиперплазией, так и со здоровыми пациентами. [47, 51]. Предполагается, что иммунная система комплемента активируется при раке и в ответ на экспрессию опухолиассоциированных антигенов. Белки комплемента, секретируемые опухолевыми клетками, стимулируют рост раковых клеток посредством активации аутокринных путей, таких как передача сигналов PI3K/Akt. Они также участвуют в ангиогенезе, межклеточных коммуникациях, миграции клеток и эпителиально-мезенхимальном переходе [51].

Белок сосудистой адгезии-1 (*VAP-1*) представляет собой гликопротеин, который опосредует адгезию и перенос лейкоцитов к местам воспаления. По данным уровня *VAP-1*, в сыворотке у пациентов с РЩЖ и доброкачественными аденомами ЩЖ было обнаружено, что уровни *VAP-1* в сыворотке крови в группе РЩЖ были значительно ниже, чем в здоровой контрольной группе и группе доброкачественных узлов. И это отрицательно коррелировало с концентрацией тиреоглобулина в сыворотке крови у пациентов с РЩЖ [52]. Стоит отметить, что исследование, проведенное в 2019 г., также подтвердило его ценность в качестве потенциального маркера [53].

В последнее время особое внимание уделяется экзосомам — небольшим эндосомальным мембранным микровезикулам, они содержат функциональные биомолекулы (включая белки, РНК, ДНК и липиды), которые могут быть горизонтально перенесены в клетки-реципиенты с сохранением их функции [54]. Кроме того, вероятно, экзосомы, выделяемые опухолью, участвуют в метастазировании рака, но каким образом они опосредуют метастазирование ПР ЩЖ, остается неизвестным. Учитывая, что результаты микрочипов не могут полностью отражать изменения белка в результате посттранскрипционной и посттрансляционной

регуляции, используются протеомные подходы для изучения дифференциально экспрессируемых очищенных белков из сыворотки крови пациентов с ПР ЩЖ. В исследовании проведен протеомный анализ между группами с ПР ЩЖ и метастазами в лимфатические узлы и без них. В результате наблюдалась сверхэкспрессия белков в сывороточных экзосомах (нерецепторная тирозинпротеинкиназа (SRC), талин-1 (TLN1), интегрин бета-2 (ITGB2) и малая субъединица 1 кальпаина (CAPNS1) у пациентов с ПР ЩЖ и метастазами в лимфатические узлы [55]. Также сообщалось, что ингибиторы SRC уменьшают инвазию и пролиферацию клеток ПР ЩЖ [56]. Возможно, SRC играет центральную роль в экзосомальном метастазировании ПР ЩЖ и может считаться потенциальной мишенью для лечения ПР ЩЖ.

Большинство из вышеперечисленных молекул соответствуют нескольким заболеваниям одновременно, поэтому нельзя полагаться на один из них для диагностики ПР ЩЖ, но, возможно, в сочетании можно достовернее дифференцировать новообразования. Наиболее многообещающими маркерами являются MMP, CFHR1, GDF15, FN1.

2.2. Фолликулярные новообразования щитовидной железы

Гораздо меньше исследований проводится по дифференциальной диагностике ФА и ФР ЩЖ. ФР ЩЖ возникает из фолликулярных клеток, имеющих капсулярную и сосудистую инвазию, в отличие от ФА, которая имеет доброкачественные характеристики. Таким образом, отличить эти образования на основании цитологических исследований сложно.

Недавно, в проведенном исследовании состояла задача обнаружения белковых биомаркеров-кандидатов, позволяющих отличить ФА от ФР ЩЖ. В результате было выявлено 7 потенциальных кандидатов в биомаркеры: митохондриальный белок *CHCHD2*, бета-субъединица сукцинил-КоА лигазы (*SUCLG2*), митохондриальный стоматин-подобный белок-2 (*STOML2*), митохондриальный гомолог белка *E51 (C21orf33)*, митохондриальная фумарат-гидратаза (*FH*), 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназа типа-2 (*HSD17B10*) и флавопротеин (*ETFB*). Помимо использования жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии, проведено иммуногистохимическое окрашивание, по данным которого *SUCLG2* и *ETFB* успешно коррелирует с данными протеомного анализа, показывая, что *SUCLG2* обладает чувствительностью 75% и специфичностью 80% для дифференциации ФА и ФР ЩЖ. Однако требуется дополнительная валидация на более крупных выборках [57].

Также диагностика узлов ЩЖ с фолликулярными морфологическими характеристиками, таких как ФА, ФР ЩЖ, фолликулярного подтипа ПР ЩЖ, всегда представляла собой сложную задачу; в исследовании количественные результаты экспрессии *ANXA1* показали, что он может являться репрезентативным биомаркером для дифференциальной диагностики фолликулярной карциномы, аденомы и фолликулярного подтипа ПР ЩЖ [58]. По вопросу о различиях пептидных профилей у неинвазивной фолликулярной опухоли щитовидной железы с папиллярно-ядерными признаками (НИФТП), инкапсулирован-

ного и фолликулярного подтипа ПР ЩЖ, проведено исследование с помощью MALDI MSI, в результате которого их нельзя было отличить, но применение этого метода позволило дифференцировать НИФТП от нормальной ткани ЩЖ [59].

В одном из исследований определили аутоантитела TCP-1 ζ как потенциальный биомаркер для дооперационной диагностики доброкачественных и злокачественных инкапсулированных фолликулярных новообразований ЩЖ [60]. TCP-1 ζ — повсеместно экспрессируемая субъединица кольцевого комплекса TCP-1, способствующая сворачиванию цитозольных белков. В нескольких отчетах TCP-1 ζ был вовлечен в канцерогенез [61].

Аутоантитела, специфичные к опухлеассоциированным антигенам, в настоящее время являются интенсивно изучаемым классом биомаркеров злокачественных опухолей. В целях поиска дополнительных индикаторов в предоперационной дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ исследован диагностический потенциал панели из трех рекомбинантных аутоантигенов — ANKRD30A/NY BR 1, RGS5 и KIAA1864/HYDIN. В результате показатель диагностической чувствительности составил 100%, специфичности — 65% и точности — 80%. Была продемонстрирована возможность улучшения диагностических характеристик между пациентами с ФА и дифференцированным раком ЩЖ [62].

В заключение отметим, что фолликулярные новообразования ЩЖ остаются диагностической дилеммой для патологоанатомов и клиницистов, наиболее потенциальным биомаркером может являться *SUCLG2*, но требуется проведение дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкая распространенность заболеваний ЩЖ, в частности высокодифференцированного РЩЖ, обуславливает необходимость поиска дополнительных методов диагностики, обладающих высокой эффективностью. Учитывая сложности дооперационной дифференциальной диагностики некоторых новообразований ЩЖ, недостоверность полученных данных до 34%, является крайне важным поиск новых биомаркеров. Сегодня активно выявляются новые специфичные белковые маркеры, что позволит в последующем создать валидированные панели для внедрения в обязательное предоперационное исследование пациентов с новообразованиями ЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансировании гранта Минобрнауки, соглашение 075–15–2022–310 от 20.04.2022.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
2. Pizzato M, Li M, Vignat J, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(4):264-272. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00035-3)
3. Li M, Maso LD, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):468-470. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30115-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30115-7)
4. Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(1):17-29. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0263-x>
5. Uppal N, Collins R, James B. Thyroid nodules: Global, economic, and personal burdens. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1113977>
6. Alexander EK, Cibas ES. Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(7):533-539. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00101-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00101-2)
7. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>
8. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-237. doi: <https://doi.org/10.1159/000478927>
9. Trimboli P, Ngu R, Royer B, et al. A multicentre validation study for the EU-TIRADS using histological diagnosis as a gold standard. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):340-347. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13997>
10. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. July 2023. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0141>
11. Medina Chamorro FM, Calle JA, Stein JE, Merchancano L, Mendoza Briñez AM, Pulido Wilches AA. Experience of the Implementation of Rapid On-Site Evaluation in Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2018;47(4):220-224. doi: <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2017.06.009>
12. 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>
13. Yaprak Bayrak B, Eruyar AT. Malignancy rates for Bethesda III and IV thyroid nodules: a retrospective study of the correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0530-9>
14. Ban Y, Yamamoto G, Takada M, et al. Proteomic Profiling of Thyroid Papillary Carcinoma. *J Thyroid Res*. 2012;2012:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/815079>
15. Wei X, Zhang Y, Yu S, et al. PDLIM5 identified by label-free quantitative proteomics as a potential novel biomarker of papillary thyroid carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;499(2):338-344. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.159>
16. Farrokhi Yekta R, Arefi Oskouie A, Rezaei Tavirani M, Mohajeri-Tehrani MR, Soroush AR. Decreased apolipoprotein A4 and increased complement component 3 as potential markers for papillary thyroid carcinoma: A proteomic study. *Int J Biol Markers*. 2018;33(4):455-462. doi: <https://doi.org/10.1177/1724600818787752>
17. Sofiadis A, Becker S, Hellman U, et al. Proteomic profiling of follicular and papillary thyroid tumors. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(4):657-667. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0856>
18. Wen J, Qin X, Zhang J, et al. Clinical significance of matrix metalloproteinase-9 expression in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03101-x>
19. Guan H, Guo Y, Liu L, et al. INAVA promotes aggressiveness of papillary thyroid cancer by upregulating MMP9 expression. *Cell Biosci*. 2018;8(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/s13578-018-0224-4>
20. Marečko I, Cvejić D, Šelemetjev S, et al. Enhanced activation of matrix metalloproteinase-9 correlates with the degree of papillary thyroid carcinoma infiltration. *Croat Med J*. 2014. doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2014.55.128>
21. Shi Y, Su C, Hu H, et al. Serum MMP-2 as a potential predictive marker for papillary thyroid carcinoma. Ahmad A, ed. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198896. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198896>
22. Ali KM, Awany S, Ibrahim DA, et al. Role of P53, E-cadherin and BRAF as predictors of regional nodal recurrence for papillary thyroid cancer. *Ann Diagn Pathol*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2019.04.005>
23. Zhu X, Bai Q, Lu Y, et al. Expression and function of CXCL12/CXCR4/CXCR7 in thyroid cancer. *Int J Oncol*. 2016. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3485>
24. Werner TA, Forster CM, Dizdar L, et al. CXCR4/CXCR7/CXCL12-Axis in follicular thyroid carcinoma. *J Cancer*. 2018. doi: <https://doi.org/10.7150/jca.23042>
25. Zhang W, Song B, Yang T. MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in the Peripheral Blood of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019;Volume 11:10675-10681. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S233776>
26. Bumber B, Marjanovic Kavanagh M, Jakovcic A, Sincic N, Prstacic R, Prgommet D. Role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of cervical metastases in papillary thyroid cancer. *Clin Otolaryngol*. 2020;45(1):55-62. doi: <https://doi.org/10.1111/coa.13466>
27. Cho H, Kim J, Oh YL. Diagnostic value of HBME-1, CK19, Galectin 3, and CD56 in the subtypes of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Pathol Int*. 2018;68(11):605-613. doi: <https://doi.org/10.1111/pin.12729>
28. Xin Y, Guan D, Meng K, Lv Z, Chen B. Diagnostic accuracy of CK-19, Galectin-3 and HBME-1 on papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017. Available: <https://doi.org/10.7150/ijcep.69654>
29. Arcolia V, Journe F, Renaud F, et al. Combination of galectin-3, CK19 and HBME-1 immunostaining improves the diagnosis of thyroid cancer. *Oncol Lett*. 2017. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6719>
30. Palo S, Biligi DS. Differential diagnostic significance of HBME-1, CK19 and S100 in various thyroid lesions. *Malays J Pathol*. 2017.
31. Muthusamy S, Azhar Shah S, Abdullah Suhaimi SN, et al. CD56 expression in benign and malignant thyroid lesions. *Malays J Pathol*. 2018.
32. Erdogan-Durmus S, Ozcan D, Yarikaya E, Kurt A, Arslan A. CD56, HBME-1 and cytokeratin 19 expressions in papillary thyroid carcinoma and nodular thyroid lesions. *J Res Med Sci*. 2016. doi: <https://doi.org/10.4103/1735-1995.183986>
33. Bartolazzi A, Sciacchitano S, D'Alessandria C. Galectin-3: The Impact on the Clinical Management of Patients with Thyroid Nodules and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):445. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19020445>
34. Li J, Vasilyeva E, Wiseman SM. Beyond immunohistochemistry and immunocytochemistry: a current perspective on galectin-3 and thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19(12):1017-1027. doi: <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1693270>
35. Wang C-A, Tsai S-J. The non-canonical role of vascular endothelial growth factor-C axis in cancer progression. *Exp Biol Med*. 2015;240(6):718-724. doi: <https://doi.org/10.1177/1535370215583802>
36. Šelemetjev S, Đorić I, Paunović I, Tatić S, Cvejić D. Coexpressed High Levels of VEGF-C and Active MMP-9 Are Associated With Lymphatic Spreading and Local Invasiveness of Papillary Thyroid Carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2016;146(5):594-602. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw184>
37. Jang JY, Kim DS, Park HY, et al. Preoperative serum VEGF-C but not VEGF-A level is correlated with lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.25729>
38. Jia ZY, Wu XL, Zhang YH, Ma BL, Ma FC. The correlation between ultrasonographic features, bFGF, and the local invasiveness of thyroid papillary carcinoma. *Med (United States)*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020644>
39. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(7):1284-1297. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1440>

40. Abdullah MI, Lee CC, Mat Junit S, Ng KL, Hashim OH. Tissue and serum samples of patients with papillary thyroid cancer with and without benign background demonstrate different altered expression of proteins. *PeerJ*. 2016;4:e2450. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.2450>
41. Wei W, Wu Y, Chen DD, et al. Proteomics profiling for the global and acetylated proteins of papillary thyroid cancers. *Proteome Sci*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1186/s12953-023-00207-8>
42. Cheng S, Lee J, Chang Y, Lin C, Li Y, Liu C. Overexpression of chitinase-3-like protein 1 is associated with structural recurrence in patients with differentiated thyroid cancer. *J Pathol*. 2020;252(2):114-124. doi: <https://doi.org/10.1002/path.5503>
43. Sponziello M, Rosignolo F, Celano M, et al. Fibronectin-1 expression is increased in aggressive thyroid cancer and favors the migration and invasion of cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;431:123-132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.05.007>
44. Kang YE, Kim JM, Lim MA, et al. Growth Differentiation Factor 15 is a Cancer Cell-Induced Mitokine That Primes Thyroid Cancer Cells for Invasiveness. *Thyroid*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0034>
45. Stępień T, Brożyna M, Kuzdak K, et al. Elevated Concentrations of SERPINE2/Protease Nexin-1 and Secretory Leukocyte Protease Inhibitor in the Serum of Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Dis Markers*. 2017;2017:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/4962137>
46. Zhang W, Song B, Yang T. MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in the Peripheral Blood of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019;Volume 11:10675-10681. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S233776>
47. Ye G, Zhang X, Li M, et al. Integrated analysis of circulating and tissue proteomes reveals that fibronectin 1 is a potential biomarker in papillary thyroid cancer. *BMC Cancer*. 2023;23(1):412. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10839-w>
48. Lu ZL, Chen YJ, Jing XY, Wang NN, Zhang T, Hu CJ. Detection and identification of serum peptides biomarker in papillary thyroid cancer. *Med Sci Monit*. 2018. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.907768>
49. Li D, Wu J, Liu Z, Qiu L, Zhang Y. Novel circulating protein biomarkers for thyroid cancer determined through data-independent acquisition mass spectrometry. *PeerJ*. 2020;8:e9507. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.9507>
50. Hannan JP, Laskowski J, Thurman JM, Hageman GS, Holers VM. Mapping the Complement Factor H-Related Protein 1 (CFHR1):C3b/C3d Interactions. Rooijakkers SH, ed. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166200. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166200>
51. Farrokhi Yekta R, Arefi Oskouie A, Rezaei Tavarani M, Mohajeri-Tehrani MR, Soroush AR. Decreased apolipoprotein A4 and increased complement component 3 as potential markers for papillary thyroid carcinoma: A proteomic study. *Int J Biol Markers*. 2018;33(4):455-462. doi: <https://doi.org/10.1177/11724600818787752>
52. Hu Z, Zhao P, Zhang K, Zang L, Liao H, Ma W. Evaluation of Serum Vascular Adhesion Protein-1 as a Potential Biomarker in Thyroid Cancer. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/6312529>
53. Baki A, Tosun I, Yildiz M. Can VAP-1 Protein be used as a Biomarker in Thyroid Cancer? *Istanbul Med J*. 2019;20(6):535-540. doi: <https://doi.org/10.4274/imj.galenos.2019.26817>
54. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30(1):255-289. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101512-122326>
55. Luo D, Zhan S, Xia W, Huang L, Ge W, Wang T. Proteomics study of serum exosomes from papillary thyroid cancer patients. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(10):879-891. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0547>
56. Henderson YC, Toro-Serra R, Chen Y, et al. Src inhibitors in suppression of papillary thyroid carcinoma growth. *Head Neck*. 2014;36(3):375-384. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23316>
57. Lai X, Umbricht CB, Fisher K, Bishop J, Shi Q, Chen S. Identification of novel biomarker and therapeutic target candidates for diagnosis and treatment of follicular carcinoma. *J Proteomics*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2017.07.003>
58. Huang D, Zhang H, Li L, et al. Proteotypic Differences of Follicular-Patterned Thyroid Neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.854611>
59. Ucal Y, Tokat F, Duren M, Ince U, Ozpinar A. Peptide Profile Differences of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features, Encapsulated Follicular Variant, and Classical Papillary Thyroid Carcinoma: An Application of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry Imaging. *Thyroid*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0392>
60. Belousov P V, Bogolyubova A V, Kim YS, et al. Serum immunoproteomics combined with pathological reassessment of surgical specimens identifies TCP-1 ζ autoantibody as a potential biomarker in thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4260>
61. Zhu QL, Wang TF, Cao QF, Zheng MH, Lu AG. Inhibition of cytosolic chaperonin CCT ζ -1 expression depletes proliferation of colorectal carcinoma in vitro. *J Surg Oncol*. 2010. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.21625>
62. Lashchakov K V, Belousov P V, Vanushko VE, Abrosimov AY, Kuprash D V, Kuznetsov NS. Autoantibody profiling of benign and malignant thyroid tumors and design of a prototype diagnostic array. *Endocr Surg*. 2012;(2):15. doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2012-2-15-20>
63. Lu H, Pan Y, Ruan Y, et al. Biomarker Discovery for Early Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma Using High-Throughput Enhanced Quantitative Plasma Proteomics. *J Proteome Res*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.3c00187>
64. Sofiadis A, Dinets A, Orre LM, et al. Proteomic Study of Thyroid Tumors Reveals Frequent Up-Regulation of the Ca²⁺-Binding Protein S100A6 in Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2010;20(10):1067-1076. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0400>
65. Li D, Wu J, Liu Z, Qiu L, Zhang Y. Novel circulating protein biomarkers for thyroid cancer determined through data-independent acquisition mass spectrometry. *PeerJ*. 2020;8:e9507. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.9507>
66. Shirazkeytabar K, Razavi SA, Abooshahab R, et al. Elevated Plasma Levels of MT4-MMP and MT6-MMP; A New Observation in Patients with Thyroid Nodules. *Arch Iran Med*. 2023;26(6):338-345. doi: <https://doi.org/10.34172/aim.2023.51>
67. Sun Z, Feng D, Jiang L, Tian J, Wang J, Zhu W. Integrated proteomic and metabolomic analysis of plasma reveals regulatory pathways and key elements in thyroid cancer. *Mol Omi*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1039/d3mo00142c>
68. Brown LM, Helmke SM, Hunsucker SW, et al. Quantitative and qualitative differences in protein expression between papillary thyroid carcinoma and normal thyroid tissue. *Mol Carcinog*. 2006;45(8):613-626. doi: <https://doi.org/10.1002/mc.20193>
69. Abdullah MI, Lee CC, Mat Junit S, Ng KL, Hashim OH. Tissue and serum samples of patients with papillary thyroid cancer with and without benign background demonstrate different altered expression of proteins. *PeerJ*. 2016;4:e2450. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.2450>
70. Martínez-Aguilar J, Clifton-Bligh R, Molloy MP. Proteomics of thyroid tumours provides new insights into their molecular composition and changes associated with malignancy. *Sci Rep*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1038/srep23660>
71. Detection of cathepsin B up-regulation in neoplastic thyroid tissues by proteomic analysis — Srisomsap — 2002 — PROTEOMICS — Wiley Online Library. Accessed: 2024. [Online]. Available: [https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1615-9861\(200206\)2:6%3C706::AID-PROT706%3E3.0.CO;2-E](https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1615-9861(200206)2:6%3C706::AID-PROT706%3E3.0.CO;2-E)
72. Sofiadis A, Becker S, Hellman U, et al. Proteomic profiling of follicular and papillary thyroid tumors. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(4):657-667. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0856>
73. Ucal Y, Tokat F, Duren M, Ince U, Ozpinar A. Peptide Profile Differences of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features, Encapsulated Follicular Variant, and Classical Papillary Thyroid Carcinoma: An Application of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spe. *Thyroid*. 2019;29(8):1125-1137. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0392>
74. Ucal Y, Eravci M, Tokat F, Duren M, Ince U, Ozpinar A. Proteomic analysis reveals differential protein expression in variants of papillary thyroid carcinoma. *EuPA Open Proteomics*. 2017;17:1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euprot.2017.09.001>
75. Luo D, Zhan S, Xia W, Huang L, Ge W, Wang T. Proteomics study of serum exosomes from papillary thyroid cancer patients. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(10):879-891. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0547>
76. Трошина Е.А., Юшков П.В., Абесадзе И.А., Орджоникидзе М.К. Клинические, морфологические и иммуногистохимические особенности фолликулярных опухолей щитовидной железы: результаты ретроспективного исследования // II научная конференция Клиническая 30 морфология новообразований эндокринных желез. Москва. — 2007. — С. 153

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Аксенова Татьяна Николаевна**, аспирант [**Tatyana N. Aksenova**, postgraduate student]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2208-0986>; eLibrary SPIN: 9430-1541; e-mail: tanya.ak.1997@mail.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [**Ekaterina V. Bondarenko**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [**Vitaliy A. Ioutsi**, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; SPIN-код: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.ru

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

Ванушко Владимир Эдуардович, д.м.н. [**Vladimir E. Vanushko**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6338-7490>; eLibrary SPIN: 6097-8990; e-mail: vanushko@gmail.com

Белоусов Павел Владимирович [**Pavel Vladimirovich Belousov**]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8216-517X>; eLibrary SPIN: 5531-6435; e-mail: belousov.pavel@endocrincentr.ru

Дзодзаева Ария Валерьевна [**Aria Valeryevna Dzodzaeva**, MD]; e-mail: Dzodzaeva.Ariya@endocrincentr.ru

Кициловская Наталья Алексеевна [**Natalia A. Kitsilovskaya**]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9464-4402>; eLibrary SPIN: 5165-3995; e-mail: n.kitsilovskaya@sysbiomed.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [**Natalia G. Mokrysheva**, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 24.05.2024. Рукопись одобрена: 10.06.2024. Received: 24.05.2024. Accepted: 10.06.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Аксенова Т.Н., Бондаренко Е.В., Иоутси В.А., Абдулхабилова Ф.М., Ванушко В.Э., Белоусов П.В., Дзодзаева А.В., Кициловская Н.А., Мокрышева Н.Г. Потенциальные белковые маркеры для дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №1. — С. 56-67. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12786>

TO CITE THIS ARTICLE:

Aksenova TN, Bondarenko EV, Ioutsi VA, Abdulkhabirova FM, Vanushko VE, Belousov PV, Dzodzaeva AV, Kitsilovskaya NA, Mokrysheva NG. Potential protein markers for differential diagnosis of thyroid neoplasms. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(1):56-67. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12786>

