

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

Научно-практический медицинский журнал



# КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ

Clinical and  
experimental  
thyroidology

TOM 20  
2024  
№4



Эндокринологический  
научный центр



Российская  
ассоциация эндокринологов

**УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:**

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

**«КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ»:**

Ежеквартальный научно-практический журнал

**ИНДЕКСАЦИЯ:**

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

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

# Клиническая и экспериментальная тиреология

Том 20, №4 Октябрь-Декабрь 2024

## ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2021

0,898

**КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

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

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

Верстка А.И. Тюрина  
Оформление А.И. Тюрина  
Корректор Н.П. Тарасова

Сдано в набор 28.04.2025 г.  
Подписано в печать 13.05.2025 г.  
Печать офсетная  
Тираж 3400 экз.

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-61848  
от 18.05.2015

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

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

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

**ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ**

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)

**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 4 October-December 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)

---

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

---

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****ORIGINAL STUDIES**

В.С. Паршин, П.И. Гарбузов, С.А. Иванов, А.Д. Каприн  
**ТИРЕОТОКСИКОЗ И ТРИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПРИЗНАКА  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ — ЭХОГЕННОСТЬ, РАЗМЕРЫ  
И СТРУКТУРА**

**4**

Parshin V.S., Garbuzov P.I., Ivanov S.A., Kaprin A.D.  
**THYROTOXICOSIS AND THREE ULTRASOUND FEATURES  
OF THE THYROID GLAND — ECHOGENICITY, SIZE AND  
STRUCTURE**

**НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ****REVIEWS**

Т.Б. Моргунова, Е.Г. Рыжкова, А.П. Галкина, В.В. Фадеев  
**ЖИДКИЙ ЛЕВОТИРОКСИН: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ**

**15**

Morgunova T.B., Ryzhkova E.G., Galkina A.P., Fadeev V.V.  
**LIQUID LEVOTHYROXINE: QUESTIONS AND ANSWERS**

М.В. Дегтярев, Е.С. Алешина, А.А. Харлова,  
К.Ю. Слащук, С.С. Серженко, К.С. Нижегородова,  
М.С. Шеремета  
**РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ЩИТОВИДНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ: 100-ЛЕТНЯЯ ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ**

**20**

Degtyarev M.V., Alyoshina E.S., Kharlova A.A.,  
Slashchuk K.Y., Serzhenko S.S., Nizhegorodova K.S.,  
Sheremeta M.S.  
**RADIONUCLIDE DIAGNOSTICS OF THE THYROID GLAND:  
A 100-YEAR HISTORY**

---

## ТИРЕОТОКСИКОЗ И ТРИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПРИЗНАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ — ЭХОГЕННОСТЬ, РАЗМЕРЫ И СТРУКТУРА



© В.С. Паршин<sup>1\*</sup>, П.И. Гарбузов<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1,3,5</sup>, А.Д. Каприн<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия

<sup>3</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>4</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>5</sup>Обнинский институт атомной энергетики — филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Считается, что для тиреотоксикоза ведущими клиническими критериями являются увеличение щитовидной железы (ЩЖ) и наличие узловых образований. Ультразвуковой метод позволяет оценить эти два критерия и дополнительно — эхогенность железы.

**ЦЕЛЬ.** Выяснить состояние трех ультразвуковых критериев: эхогенности, размеров и структуры ЩЖ при тиреотоксикозе.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проанализированы данные эхогенности, размеров и структуры ЩЖ у 3633 больных тиреотоксикозом. Средний возраст составил  $48,10 \pm 14,08$  года, количество мужчин — 721, количество женщин — 2912. Ультразвуковые исследования выполнены в В-режиме. Верхним критерием нормы размера железы для женщин считали объем  $18 \text{ см}^3$ , для мужчин —  $25 \text{ см}^3$ . Размеры, превышающие указанные объемы, относили к патологии. Эхогенность железы сравнивали с околушной слюнной железой и делили на норму и патологию. Структура ЩЖ делилась на норму и патологию. Критерием отнесения к патологии структуры являлось наличие одиночных или множественных объемных образований. Ультразвуковые критерии подразделяли на простой и сочетанный типы. Если один критерий был отнесен к патологии, а два других оставались нормальными, то подобную ситуацию рассматривали как простой тип патологии. При одновременном изменении двух или трех критериев тип патологии обозначался как сочетанный.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Простой тип патологии эхогенности установлен в 19,5%, размеров — в 0,8%, структуры — в 1,2%. Сочетанный тип патологии эхогенности и размеров выявлен в 69,1%, эхогенности и структуры — в 29,1%, размеров и структуры — в 24,6%. Сочетание трех критериев установлено в 23,0%. Все три критерия оставались нормальными в 1,3% случаев. Разновидностью патологии эхогенности является его диффузное — 56,7% и локальное понижение — 38,1%. Средняя площадь локального понижения эхогенности составила  $37,12 \pm 12,43\%$ .

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Для больных тиреотоксикозом ведущим ультразвуковым критерием является патология эхогенности, что является прямым ответом на аутоиммунную агрессию.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тиреотоксикоз; ультразвуковое исследование; щитовидная железа; эхогенность; размеры; структура; простая и сочетанная ультразвуковая патология.

## THYROTOXICOSIS AND THREE ULTRASOUND FEATURES OF THE THYROID GLAND — ECHOGENICITY, SIZE AND STRUCTURE

© Vladimir S. Parshin<sup>1</sup>, Petr I. Garbuzov<sup>1</sup>, Sergey A. Ivanov<sup>1,3,5</sup>, Andrey D. Kaprin<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>4</sup>P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>5</sup>Obninsk Institute of Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



**BACKGROUND:** For thyrotoxicosis, thyroid enlargement and the presence of nodules are considered to be the leading clinical criteria. The ultrasound method allows to assess these two criteria and additionally the echogenicity of the gland.

**AIM:** to find out the state of three ultrasound criteria - echogenicity, size and structure of the thyroid gland in thyrotoxicosis.

**MATERIALS AND METHODS:** The data of echogenicity, size and structure of thyroid gland in 3633 patients with thyrotoxicosis were analysed. The mean age was  $48.10 \pm 14.08$  years, men — 721, women — 2912. Ultrasound studies were performed in B-mode. The upper criterion of the norm of the gland size for women was considered to be the volume of  $18 \text{ cm}^3$ , for men —  $25 \text{ cm}^3$ . The sizes exceeding the specified volumes were considered as pathological. Echogenicity of the gland was compared with parotid salivary gland and divided into normal and pathological criterion. The structure of the thyroid gland was divided into normal and pathological. The criterion of structure pathology was the presence of single or multiple volumetric formations. Ultrasound criteria were divided into simple and combined types. If one criterion was classified as pathological, while the other two remained normal, this situation was considered as a simple type of pathology. If two or three criteria changed simultaneously, the pathology type was labelled as combined.

**RESULTS:** a simple type of echogenicity pathology was observed in 19.5% of cases, size in 0.8%, and structure in 1.2%. Combined pathology of echogenicity and size was observed in 69.1% of cases, echogenicity and structure in 29.1%, size and structure in 24.6%. Combined pathology of all three criteria was observed in 23.0% of cases. In 1.3% of thyrotoxicosis cases, all three ultrasound indicators remained within normal limits. A subtype of echogenicity pathology is characterized by diffuse (56.7%) and localized (38.1%) reductions.

The mean area of localized echogenicity reduction was  $37.12 \pm 12.43\%$ .

**CONCLUSION:** the leading ultrasound manifestation of thyrotoxicosis was changed in echogenicity, followed by changes in size, and then structure.

**KEYWORDS:** thyrotoxicosis; ultrasound examination; thyroid gland; echogenicity; size; structure; simple and combined ultrasound pathology.

## ОБОСНОВАНИЕ

Тиреотоксикоз — клинический синдром, обусловленный негативным влиянием стойкого избытка тиреоидных гормонов на организм человека [1]. Клинические проявления тиреотоксикоза могут быть обусловлены различными морфологическими изменениями, возникающими в щитовидной железе (ЩЖ) — диффузным увеличением, наличием узлов или их сочетанием [2]. Синдром тиреотоксикоза описан задолго до внедрения в клиническую практику ультразвукового метода [3]. Широкое применение эхографии позволяет четко дифференцировать увеличение органа, наличие узловых образований [4, 5]. Кроме того, при ультразвуковой оценке ЩЖ оценивают дополнительный признак — эхогенность [6, 7, 8]. Он не мог появиться в период первых описаний клинических проявлений заболевания — Грейвсом (R. Graves), Базедовым (С.А. von Basedow) и другими учеными — из-за отсутствия ультразвукового метода исследования. В последние 30–50 лет при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, в число которых входит и тиреотоксикоз, накапливаются сведения о группе ультразвуковых проявлений при тиреотоксикозе — гиперваскуляризации, изменении эхогенности, размеров, структуры и так далее [9–15]. Клиника МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России длительно занимается лечением больных тиреотоксикозом с использованием радиойодтерапии. Это позволяет концентрировать большие контингенты больных и выполнять им ультразвуковые исследования по строго систематизированным протоколам, создаваемых из базы данных и разработанных первым автором.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель — выяснить состояние трех ультразвуковых признаков — эхогенности, размеров и структуры ЩЖ при тиреотоксикозе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

Место проведения. Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Период исследования

С октября 2020-го по октябрь 2023 гг.

### Исследуемые популяции

Материалом для настоящей работы послужили 3633 взрослых больных с тиреотоксикозом, поступивших для проведения радиойодтерапии.

**Критерии включения:** на протяжении нескольких лет больные принимали тиреостатические препараты с переменным успехом. Распределение больных по полу и возрасту изложено в таблице 1.

**Критерии исключения:** больные, оперированные на ЩЖ; лица, поступившие на повторный курс радиойодтерапии; пациенты, которым проводились малоинвазивные методы лечения (склеротерапия, лазерная деструкция и т.д.); лица с потенциальными узлами злокачественной природы (исключены по результатам тонкоигльной аспирационной биопсии).

### Дизайн исследования

Одноцентровое, ретроспективное.

### Терминология

В работе применено три термина: критерий; признак; характеристика признака (качественная или количественная).

Выполняя ультразвуковое исследование ЩЖ, удается оценить анатомию органа, размеры, структуру, эхогенность, состояние капсулы, состояние лимфатических

Таблица 1. Возрастной состав больных тиреотоксикозом

Возрастная группа	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	Абс. — %	Средн. и станд. откл.	Абс. — %	Средн. и станд. откл.	Абс. — %	Средн. и станд. откл.
До 30 лет	447–12,3	25,61±3,6	89–2,4	25,7±3,6	358–9,6	25,5±3,6
31–50 лет	1522–41,9	40,71±5,8	309–3,0	40,6±6,0	1213–33,4	40,7±5,7
51 и более	1664–45,8	60,89±7,0	323–14,4	60,6±6,5	1341–36,9	60,8±7,0
Всего	3633–100	48,10±14,0	721–19,8	47,7±13,8	2912–80,2	48,1±14,1

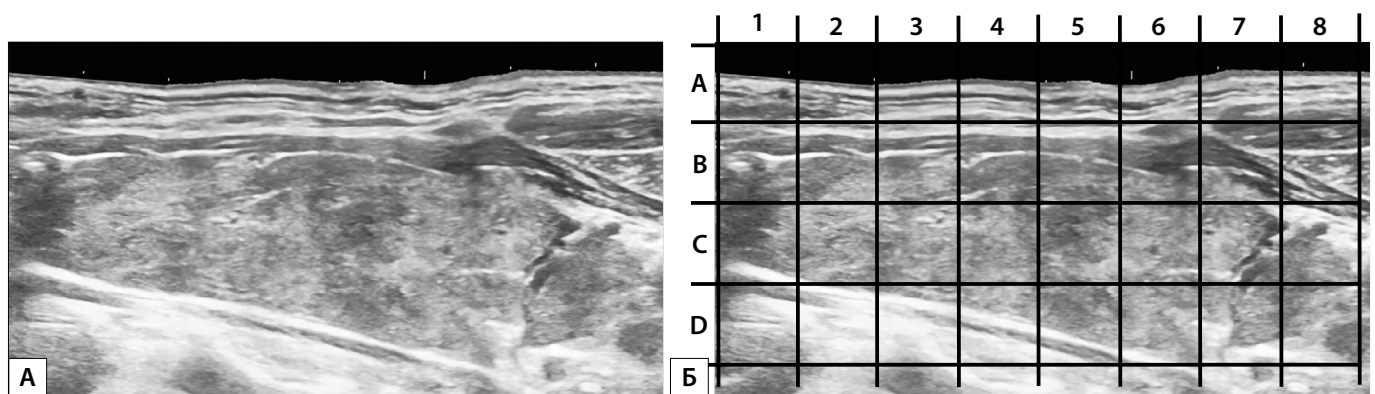


Рисунок 1. 1А. Эхограммы щитовидной железы в парасагиттальной плоскости.

1Б. Та же эхограмма с нанесенной сеткой, предназначенная для количественной оценки площади локального понижения эхогенности.

узлов, кровоснабжение, жесткость и так далее. Это различные признаки, по которым оцениваем железу в целом. Каждый указанный признак имеет более мелкие градации — критерии. Критерий характеризуется количественно или качественно.

**Структура** — это признак. Который делится на норму, одиночные объемные образования, множественные объемные образования одной или различной природы. Признак характеризуется более подробно — по локализации (по долям, сегментам, отношению к капсуле); размерам, форме, контурам, жесткости и так далее.

**Эхогенность** — это признак. Который делится на норму, диффузное понижение эхогенности, локальное пони-

жение эхогенности. Каждый признак, в свою очередь, имеет характеристику (количественную или качественную). Например, признак — локальное понижение эхогенности, занимает определенную площадь и выражается в процентах (рис. 1). Все зависит от конкретного клинического наблюдения.

**Размеры (объем)** ЩЖ — это признак. Который делится на норму, диффузное увеличение. Признак имеет количественное выражение, например, увеличение объема ЩЖ в два, три, четыре и так далее раза по сравнению с верхней границей нормы (табл. 2).

В настоящей статье у больных с клиническим тиреотоксикозом ЩЖ оценена по критериям, приведенным

Таблица 2. Ультразвуковые термины, использованные в статье

Ультразвуковые термины		
Признак	Клиническое описание	Критерий
Эхогенность	Норма	40–60 единиц шкалы серого цвета
	Диффузное понижение эхогенности	>60 единиц шкалы серого цвета
	Локальное понижение эхогенности	>60 единиц шкалы серого цвета
Размеры (объем)	Норма	Для женщин >18 см <sup>3</sup> Для мужчин >25 см <sup>3</sup>
	Диффузное увеличение	В работе увеличение объема ЩЖ достигало 2–10 раз
Структура	Норма	Мелкогранулярная, однородная
	Ультразвуковые признаки объемных образований в работе не рассматриваются	Одиночные объемные образования (киста, коллоидный узел, аденома) Множественные объемные образования одной или различной природы (кисты, коллоидные узлы, узлы и аденомы и так далее)

в таблице 2. Остальные признаки, например, жесткость, состояние лимфатических узлов шеи I–VII уровней и так далее, не рассматривались.

### Простой и сочетанный тип патологии

Оценка ЩЖ по ультразвуковым признакам у больных тиреотоксикозом выполнена поэтапно. Если один критерий был отнесен к патологии, а по двум другим ЩЖ отнесена к норме, то подобную ситуацию рассматривали как простой тип патологии. Например, в железе выявлено изменение признака — экзогенность в виде критерия — диффузное понижение экзогенности, и в то же время два признака — размеры и структура оставались неизменными; это простой тип патологии. В тех наблюдениях, когда выявляли одновременное изменение двух или трех признаков, например, размеров и структуры, структуры и экзогенности и так далее, то подобный тип патологии обозначался как сочетанный.

### Методы

Ультразвуковое исследование ЩЖ выполняли на приборе GE LOGIQe. Использовали линейный датчик с длиной сканирующей поверхности 42 мм и частотой 7,5 МГц. Размеры железы измеряли на эхограммах, полученных по методике панорамного сканирования, то есть измерение выполнялось на протяжении от 10 до 50 см.

### Методика ультразвуковой оценки экзогенности ЩЖ

Эхогенность ЩЖ оценивали по градациям шкалы серого цвета, включающей 256 оттенков. Эталонном для сравнения экзогенности являлась околоушная слюнная железа и уровень градации шкалы серого цвета. Наблюдали норму и патологию экзогенности. Если критерий соответствовал диапазону шкалы серого цвета в 40–60 единиц и визуально совпадал с экзогенностью околоушной слюнной железы, то он относился к норме. К патологии экзогенности относили ЩЖ с экзогенностью >60 единиц шкалы серого цвета. В признаке экзогенность выделено два критерия — диффузное понижение экзогенности и локальное понижение экзогенности. Локальное понижение экзогенности имело количественное выражение в виде площади.

### Методика оценки площади локального понижения экзогенности

Для оценки площади локального понижения экзогенности поступали следующим способом. Первоначально получали парасагиттальный срез доли, проходящий через верхний и нижний полюса, с максимально большой глубиной. Именно на этом срезе площадь доли является наибольшей. Затем строили сетку с квадратами по 5 мм. На первоначальный срез накладывали созданную сетку, и в каждой клетке визуально оценивали площадь с локальным понижением экзогенности, которую выражали в процентах для каждого квадрата и в целом для парасагиттального среза. Технологий искусственного интеллекта для обработки ультразвуковых изображений не применяли (рис. 1).

Например, рассмотрим квадрат С5. Площадь локального понижения экзогенности составляет около 95%. Подобным способом оценивали все квадраты, в которую вошла ЩЖ. Такой визуальный подсчет позволил более точно оценить количественно указанный признак во всей железе.

### Методика оценки площади локального понижения экзогенности

### Методика ультразвуковой оценки размеров (объема) ЩЖ

Признак «размеры» оценивали по линейным параметрам — длине, глубине и ширине каждой доли. Полученные данные перемножали и использовали коэффициент 0,52. Суммарный объем обеих долей выражали в см<sup>3</sup>. Вклад перешейка в объем железы не учитывали. Размеры ЩЖ делили на два признака: норму и увеличение (патология). Увеличение оценивали по критерию верхней границей нормы; для женщин считали объем ЩЖ, равный 18 см<sup>3</sup>, для мужчин — 25 см<sup>3</sup>. Наблюдали увеличение объема в 2–10 и более раз.

### Методика ультразвуковой оценки структуры ЩЖ

Признак «структура ЩЖ» делили на две разновидности: норму и патологию. Если структура являлась мелкогранулярной и однородной, то она соответствовала норме. При появлении в ЩЖ признака «одиночные или множественные объемные образования» структура оценивалась как патология.

### Статистический анализ

Первоначально создавалась база данных в Access 2010, далее информация переводилась в SPSS, statistic 17.0. Использовали непараметрические критерии, таблицы сопряженности.

Работа одобрена этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба. Протокол №932 от 16 октября 2024 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Количественная характеристика экзогенности, размеров и структуры ЩЖ у больных тиреотоксикозом

Оценивая три ультразвуковых признака — экзогенность, размеры и структуру, — удалось установить, что каждый из них мог принимать два значения — патологию и норму.

Был поставлен вопрос: сколько больных имели простые типы патологии экзогенности, размеров и структуры и сколько — сочетанные типы?

### Простые типы патологии экзогенности, размеров и структуры ЩЖ

Для оценки количества пациентов с простым типом патологии экзогенности оставили лиц с нормальной эхоструктурой и размерами. Таких пациентов оказалось 711 человек — 19,5%. В группе пациентов с патологией размеров оставили лиц с нормальной экзогенностью и структурой. Количество больных только с патологией размеров составило 30 человек — 0,8%. В группе пациентов с патологией структуры оставили лиц с нормальной экзогенностью и размерами. Больных только с патологией структуры оказалось 43 человека — 1,2%. Сравнение частот простых типов патологии — экзогенности и размеров, и структуры по критерию  $\chi^2$  Пирсона показало достоверное различие. По данным ультразвукового метода, при тиреотоксикозе доминирует изменение экзогенности (табл. 3).

Аналогичная ситуация наблюдается и при сравнении экзогенности и структуры,  $\chi^2$  Пирсона составляет 491,8. Различия в частоте патологии размеров и структуры нет,  $\chi^2$  Пирсона составил 2,3.

#### Сочетанный тип патологии экзогенности и размеров ЩЖ

Итак, задан вопрос: сколько больных, имеющих признаки тиреотоксикоза (из 3633 человек или 100%), имели одновременно измененную экзогенность и размеры, и у скольких больных оба эти признака оставались нормальными? Была создана таблица сопряженности №4. Установлено, что среди 3633 больных тиреотоксикозом сочетанный тип патологии экзогенности и размеров выявлен у 2512 (69,1%). Из таблицы 4 также видно, что всего у 91 больного — 2,5% экзогенность и размеры оставались нормальными.

Итак, сочетанный тип патологии экзогенности и размеров установлен в 69,1%.

#### Сочетанный тип патологии экзогенности и структуры

Рассматривая вторую группу сочетанной патологии — экзогенности и структуры, установили, что среди 3633 больных с тиреотоксикозом сочетанная патология экзогенности и структуры выявлена у 1058 человек — 29,1%. Сочетание нормальных критериев экзогенности и структуры установлено в 2,1% (табл. 5).

Итак, второй тип сочетанной патологии экзогенности и структуры составил 29,1%.

#### Сочетанный тип патологии размеров и структуры

Среди 3633 обследованных сочетанный тип патологии размеров и структуры установлен у 905 человек — 24,9%. Данный вид сочетанной патологии оказался самым низким. Сочетание нормальных размеров и структуры отмечено у 759 человек — 20,8% (табл. 6).

Итак, третий тип сочетанной патологии — размеров и структуры — составил 24,9%.

Таблица 3. Частота простых типов патологии экзогенности, размеров и структуры ЩЖ у больных тиреотоксикозом

Критерий — патология	N, %	Сравнение признаков	$\chi^2$ Пирсона	P
Эхогенность	711 — 19,5	Эхогенность с размерами	825,8	0,000
Размеры	30 — 0,8	Эхогенность со структурой	491,8	0,000
Структура	43 — 1,2	Размеры со структурой	2,3	0,128

Таблица 4. Частота сочетанной патологии экзогенности и размеров у больных тиреотоксикозом

Ультразвуковой признак		Признак — размеры		Итого
		Патология (n, %)	Норма (n, %)	
Признак эхогенность	Патология (n, %)	<b>2512 — 69,1%</b>	932 — 25,6%	3444 — 94,8%
	Норма (n, %)	98 — 2,6%	<b>91 — 2,5%</b>	189 — 5,2%
Всего		2610 — 71,8%	1023 — 28,2%	3633 — 100%

Таблица 5. Частота сочетанной патологии экзогенности и структуры у больных тиреотоксикозом

Ультразвуковой признак		Признак — эхоструктура		Итого
		Патология (n, %)	Норма (n, %)	
Признак — эхогенность	Патология (n, %)	<b>1058 — 29,1</b>	2386 — 65,6%	3444 — 94,8%
	Норма (n, %)	111 — 3,0%	<b>78 — 2,1%</b>	189 — 5,2
Всего		1169 — 32,2%	2464 — 67,8%	3633 — 100%

Таблица 6. Частота сочетанной патологии размеров и структуры у больных тиреотоксикозом

Ультразвуковой признак		Признак — эхоструктура		Итого
		Патология (n, %)	Норма (n, %)	
Признак — размеры	Патология (n, %)	<b>905 — 24,9%</b>	1705 — 46,9%	2610 — 71,8%
	Норма (n, %)	264 — 7,2%	<b>759 — 20,8%</b>	1023 — 28,2%
Всего		1169 — 32,2%	2464 — 67,8%	3633 — 100%

Таблица 7. Частота сочетанной патологии и нормы экзогенности, размеров и структуры у больных тиреотоксикозом

Эхогенность			Структура		Итого
Столбец 1	Столбец 2	Столбец 3	Патология	Норма	
	Размеры	Норма	221 — 6,0%	711 — 19,5%	221+711=932
		Патология	<b>837 — 23,0%</b>	1675 — 46,1%	
Патология	Итого		1058	2386	3444 — 94,7%
Патология					3444-932=2512 (69,1%)
		Норма	43 — 1,1%	48 — 1,3%	
		Патология	68 — 1,8%	30 — 0,8%	
Патология					<b>2512-1675=837 (23,0%)</b>
Норма	Итого		111	78	189 — 5,2%
Всего					3633 — 100%

Таблица 8. Статистика сочетанной ультразвуковой патологии при тиреотоксикозе

Тип сочетанной патологии				$\chi^2$ Пирсона	P
	N, %		N, %		
Эхогенность+размеры	2512 — 69,1%	Эхогенность+структура	1058 — 29,1	592,1	0,000
Эхогенность+размеры	2512 — 69,1%	Размеры+структура	905 — 24,9%	755,7	0,000
Эхогенность+размеры	2512 — 69,1%	Эхогенность+размеры+структура	837 — 23,0%	837,5	0,000
Эхогенность+структура	1058 — 29,1	Размеры+структура	905 — 24,9%	11,9	0,001
Эхогенность+структура	1058 — 29,1	Эхогенность+размеры+структура	837 — 3,0%	25,7	0,000
Размеры+структура	905 — 24,9%	Эхогенность+размеры+структура	837 — 3,0%	2,6	0,103

### Сочетанный тип патологии всех трех признаков — эхогенности, размеров и структуры

Самой сложной ситуацией является одновременное сочетание трех критериев с патологией. Для этого была создана таблица сопряженности 7. Из таблицы 7 видно, что эхогенность, размеры, структура были разделены на две группы — патологию и норму. Одновременное сочетание патологии трех признаков наблюдалась у 837 человек — 23,0%.

Трактовать таблицу 7 весьма сложно, поэтому мы воспользовались следующим дополнительным приемом. В базе данных, включающей 3633 человека, постепенно исключали пациентов с нормальными критериями эхогенности, размеров и структуры.

После исключения пациентов с нормальной эхогенностью в базе данных осталось 3444 человека. Эта цифра совпадает с данными таблицы 7, столбец 6, строка «патология».

В это число больных входили лица с нормой и патологией размеров и структуры. Из 3444 человек были исключены пациенты с нормальными размерами. Количество пациентов с патологией эхогенности и размеров составило 2512 (3444-932=2512 — 69,1%), таблица 7, столбец 6, строка «патология».

Из оставшихся 2512 исключили больных с нормальной структурой (2512-1675=837), количество больных, у которых все три критерия имели значение, «патология» составило 837 человек — 23,03%, что совпадает с данными таблицы 7, столбец 6, строка «патология».

Таким образом, сочетанные типы патологии составили: эхогенности и размеров — 69,1%, эхогенности и структуры — 29,1%, размеров и структуры — 24,9% и всех трех критериев — эхогенности, размеров и структуры — 23,0%.

В последующем выполнили попарное сравнение сочетанных типов патологии по критерию  $\chi^2$  Пирсона (табл. 8).

Как видим, ультразвуковой метод позволил выявить все три разновидности простого типа патологии, при этом на первом месте оказалась патология эхогенности (19,5%), на втором — структуры (1,2%) и на третьем — размеров (0,8%).

Частота сочетанных типов патологии колебалась от 32,2 до 94,8%, то есть сочетанные типы патологии значительно преобладали над простым типом.

В группе с сочетанными типами патологии преобладали лица с измененной эхогенностью — 94,8%, затем с признаком «размеры» — 71,8% и далее с признаком «структура» — 32,2%. Различие по  $\chi^2$  Пирсона для каждого критерия между патологией и нормой достоверно.

### Качественная характеристика экзогенности среди больных тиреотоксикозом

Признак «экзогенность» у больных тиреотоксикозом делился на три критерия: оставался нормальным, понижался диффузно и понижался локально (рис. 2).

### Разновидности экзогенности ЩЖ у больных тиреотоксикозом

Среди 3633 больных диффузное понижение экзогенности выявлено в 56,7% и локальное понижение экзогенности установлено в 38,1% (табл. 9).

Критерий  $\chi^2$  Пирсона составил 1482,4, уровень значимости 0,000. То есть различие достоверно.

Итак, экзогенность ЩЖ у больных тиреотоксикозом, имеющая три разновидности — норму, диффузное по-

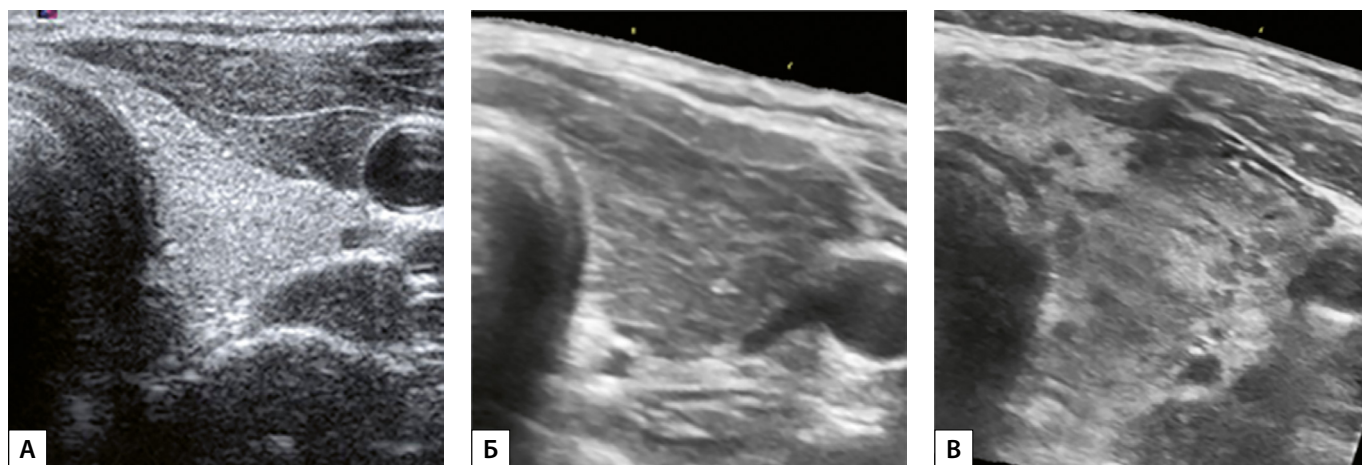
нижение, локальное понижение — статистически достоверно. Наиболее часто изменяется признак «диффузное понижение экзогенности».

### Площадь участков локального понижения экзогенности у больных тиреотоксикозом

Используя методику, обозначенную в разделе «методы», выяснили: средняя площадь локального понижения экзогенности составила  $37,1 \pm 12,4\%$ .

### Качественная характеристика размеров (объема) щитовидной железы среди больных тиреотоксикозом

Размеры ЩЖ у больных тиреотоксикозом принимали два значения — оставались в пределах нормы или увеличивались (рис. 3).



**Рисунок 2.** Эхограммы левой доли щитовидной железы, выполненные в поперечной плоскости сканирования на уровне среднего сегмента (перешейка) у больных тиреотоксикозом.

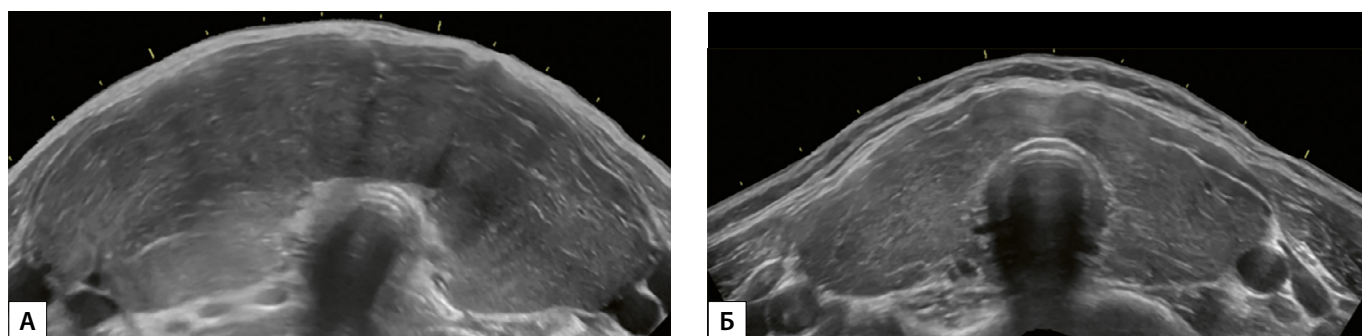
А — экзогенность ЩЖ в норме, соответствует 40–60 единицам шкалы серого цвета.

Б — экзогенность диффузно понижена, соответствует >60 единиц шкалы серого цвета.

В — экзогенность локально понижена. Имеются участки >60 единиц шкалы серого цвета. Два признака «размеры» и «структура железы» не изменены.

**Таблица 9.** Частота патологии экзогенности в виде диффузного и локального понижения экзогенности среди 3633 больных тиреотоксикозом

Патология экзогенности				$\chi^2$ Пирсона	P
Диффузное понижение		Локальное понижение			
N	%	N	%		
2060	56,7 % из 3633	1384	38,1% из 3633	1482,4	0,000



**Рисунок 3.** Эхограммы ЩЖ, выполненные в поперечной плоскости по методике панорамного сканирования на уровне среднего сегмента (перешейка).

А — женщина, 45 лет, объем ЩЖ составляет  $146 \text{ см}^3$  и превышает верхнюю границу нормы в 8,1 раза.

Б — женщина, 45 лет, объем ЩЖ —  $33,9 \text{ см}^3$ , превышает верхнюю границу нормы в 1,8 раза.

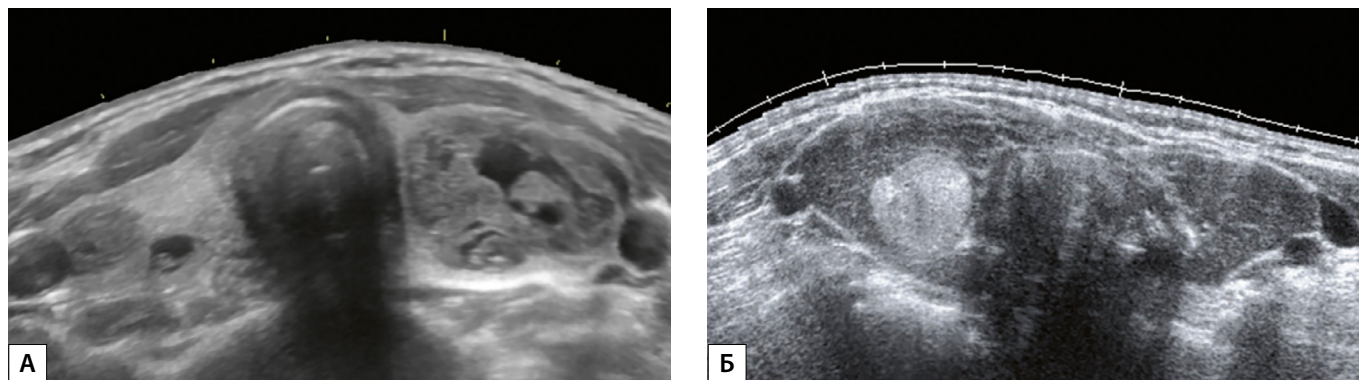


Рисунок 4. Эхограммы ЩЖ, выполненные в поперечной плоскости по методике панорамного сканирования на уровне среднего сегмента (перешейка).

А — мужчина, 42 года. В левой доле ЩЖ выявлено одиночное объемное образование размерами 26x20x47 мм. Дополнительно в правой доле выявлено два объемных образования максимальным размером 7 и 13 мм. Признак «эхогенность железы» не изменен. Размеры увеличены.

Б — мужчина, 55 лет. В правой доле ЩЖ выявлено одиночное объемное образование размерами 24x18x32 мм. Эхогенность железы диффузно понижена. Размеры увеличены.

### Разновидности патологии размеров (объема) ЩЖ у больных тиреотоксикозом

Среднее увеличение объема для лиц обоего пола составило  $42,33 \pm 29,14$  см<sup>3</sup>. Среди лиц мужского пола средний объем увеличения составил  $48,22 \pm 38,75$  см<sup>3</sup> с максимальной величиной 399,8 см<sup>3</sup>. Среди лиц женского пола среднее увеличение составило  $28,21 \pm 23,97$  см<sup>3</sup> с максимальным увеличением объема 227,4 см<sup>3</sup>. Наиболее часто — в 66% железа была увеличена в 2–4 раза. У остальных 12% увеличение железы колебалось от 5- до 10-кратного увеличения. Размеры железы оставались нормальными в 28,2%, в 71,8% превышали показатели нормы (табл. 10).

### Качественная характеристика структуры среди больных тиреотоксикозом

Эхоструктура у больных тиреотоксикозом принимала три значения: оставалась нормальной либо принимала патологическое значение в виде одиночных или множественных объемных образований (рис. 4).

### Разновидности патологии структуры ЩЖ у больных тиреотоксикозом

Частота патологии структуры в виде одиночных и множественных объемных образований среди 3633 больных тиреотоксикозом представлена в таблице 11.

Таблица 10. Количество больных со щитовидной железой нормальных размеров и увеличением в 2–10 раз и более. Оба пола

Размеры	N	%
Норма		
Увеличение: 2610 — человек (71,8%)		
среди них		
Увеличение объема в 2 раза	1606	44,2
Увеличение объема в 3 раза	567	15,3
Увеличение объема в 4 раза	225	6,2
Увеличение объема в 5 раз	96	2,7
Увеличение объема в 6 раз	45	1,3
Увеличение объема в 7 раз	29	0,8
Увеличение объема в 8 раз	22	0,6
Увеличение объема в 9 раз	6	0,2
Увеличение объема в 10 раз	5	0,2
Более 10 раз	9	0,3
Всего	3633	100%

Таблица 11. Частота патологии структуры в виде одиночных и множественных объемных образований среди 3633 больных тиреотоксикозом

Патология структуры				всего	χ <sup>2</sup> Пирсона	P
Одиночное объемное образование		Множественные объемные образования				
N	%	N	%			
391	10,8 % из 3633	778	21,4% из 3633	1169 — 32,2% из 3633	2006,5	0,000

Установлено, что среди 3633 больных тиреотоксикозом патология структуры была обнаружена у 1169 больных — 32,2%. При этом одиночные объемные образования составили 10,8% и множественные — 21,4%. Различие по критерию  $\chi^2$  Пирсона достоверно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря методам визуализации и особенно ультразвуковому исследованию в диагностике заболеваний ЩЖ происходит накопление новой информации. Например, собирательное понятие «узловой зоб» прижизненно удается разделить на узлы злокачественной природы, коллоидные узлы, кисты и доброкачественные опухоли. Ультразвуковой метод позволяет оценить целостность капсулы ЩЖ и выявлять рост злокачественной опухоли за пределы железы. Оценивая лимфатические узлы семи уровней шеи, имеется возможность выявлять метастазы.

Совершенно аналогичная ситуация наблюдается и при работе с больными, страдающими тиреотоксикозом. В настоящей работе представлены ультразвуковые данные об экзогенности, размерах и структуре ЩЖ при тиреотоксикозе у 3633 человек. Все больные поступали для проведения радиоiodтерапии. Диагноз: «Тиреотоксикоз» установлен в результате длительного клинического наблюдения и консервативного лечения.

Если взять три клинических термина — диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса и тиреотоксикоз, то с позиции ультразвукового метода термин «тиреотоксикоз» наиболее оправдан, и вот почему. Термин «диффузный токсический зоб» изначально предполагает, что ЩЖ при этом заболевании увеличена в размерах, то есть имеется зоб. Так ли это на самом деле? Мы рассмотрели заболевание с позиции ультразвукового метода. Он включал оценку трех ультразвуковых признаков — размеров, структуры и экзогенности. Если в ЩЖ был изменен только один ультразвуковой признак, например, «размеры», то данное состояние обозначали как простой тип патологии. Если в железе изменялись два признака, например, «экзогенность» и «структура», то данное состояние оценивали как сочетанный тип ультразвуковой патологии.

Итак, по данным ультразвукового исследования, железа могла быть отнесена к норме (все три признака — размеры, эхоструктура и экзогенность ЩЖ — не изменены, но по клиническим данным у больного имелся тиреотоксикоз), простому типу патологии и сочетанному типу ультразвуковой патологии. Простой тип патологии размеров наблюдали лишь в 0,8%, простой тип патологии структуры — в 1,2% и простой тип патологии экзогенности — в 19,5%.

Среди 4 сочетанных типов ультразвуковой патологии одновременное изменение экзогенности и размеров установлено в 69,1%, затем следует сочетание патологии экзогенности и структуры — 29,1%, далее патологии размеров и структуры — 24,9%, и все признаки одновременно оценивались как патология в 23,0%.

Это и неудивительно, так как тиреотоксикоз, относящийся к категории аутоиммунных заболеваний, характеризуется появлением лимфоидной инфильтрации. Если нормальная экзогенность соответствует строению фол-

ликулов, просвет которых составляет  $67 \pm 23$  мкм, понижение экзогенности соответствует просвету фолликулов  $25 \pm 8$  мкм. Наши данные говорят о том, что ультразвуковой метод позволяет улавливать основной компонент заболевания — аутоиммунную агрессию, проявляющуюся в виде лимфоидной инфильтрации, которая трансформируется, с точки зрения ультразвукового метода, в изменение экзогенности.

В свете сказанного наиболее оправданным термином для этой категории больных является тиреотоксикоз.

Важно отметить, что в 1,3% при наличии тиреотоксикоза все три ультразвуковых признака — экзогенность, размеры и структура — оставались нормальными. Это указывает на сложность биологической системы — человека, и замыкаться в диагностике на один метод (ультразвуковой) нецелесообразно. Данный факт нуждается в дополнительном исследовании.

Что касается патологии признака экзогенности, то он делится на два признака — диффузное понижение экзогенности (56,7%) и локальное понижение (38,1%). Средняя площадь локального понижения экзогенности составляла  $37,12 \pm 12,43\%$ .

Среди клинических терминов с синдромом гиперсекреции тиреоидных гормонов, с позиции ультразвукового метода, наиболее оправданным является термин «тиреотоксикоз».

### Репрезентативность выборок

Количество больных составило 3633 человека.

### Сопоставление с другими публикациями

Подобный объем исследований представлен впервые.

### Клиническая значимость результатов

Для больных тиреотоксикозом целесообразно оценивать три ультразвуковых признака — экзогенность, размеры и структуру.

### Ограничения исследования

Такие признаки, как цветное доплеровское картирование с оценкой его интенсивности и пиковая систолическая скорость в одной из артерий (например, нижняя щитовидная артерия), не были включены в рассмотрение, учитывая то, что выявленные признаки являются переменными и зависят как от степени экспертности ультразвукового аппарата (исследование проводилось на разных аппаратах), так и являются оператор-зависимыми.

### Направления дальнейших исследований

Целесообразно оценить ультразвуковые признаки после выполнения радиоiodтерапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для больных тиреотоксикозом ведущим ультразвуковым признаком является патология экзогенности, что является прямым ответом на аутоиммунную агрессию, которая проявляется диффузным (56,7%) или локальным (38,1%) ее понижением. Средняя площадь локального понижения экзогенности составляет  $37,12 \pm 12,43\%$ .

Основными видами ультразвуковой патологии ЩЖ являются сочетанные типы, частота которых колебалась от 23 до 69%, в то время как частота простых типов патологии составляет 0,8–19,5%. Среди 3633 больных тиреотоксикозом экзогенность, размеры и структура оставались нормальными в 1,3%. Только экзогенность менялась в 19,5%, только размеры — в 0,8%, только структура — в 1,2%. Одновременное сочетание патологии экзогенности и размеров установлено в 69,1%. Сочетанная патология экзогенности и структуры составила 29,1%. Сочетанная патология размеров и структуры выявлена в 24,9%. Сочетанная патология трех признаков — экзогенности, размеров и структуры — наблюдается в 23,0%. Максимальное, 12-кратное увеличение размеров ЩЖ наблюдалось в 0,1%. 2–5-кратное увеличение ЩЖ наблюдали в 55%, 6–10-кратное — в 20%.

Патология структуры в виде одиночных объемных образований обнаружена в 10,8% и в виде множественных объемных образований в 21,4%.

### 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.** 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.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом. М.: Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»; 2014. [Klinicheskie rekomendaczii po diagnostike i lecheniyu tireotoksikoza s diffuzny'm zobom (diffuzny'j toksicheskiy zob, bolezнь Grejvsa-Bazedova), uzlovym / mnogouzlovym zobom. Moscow: Public organization «Russian Association of Endocrinologists»; 2014. (in Russ)]
2. Костромина Е.В., Красильникова Л.А., Денискин О.Н., и др. Мультидисциплинарный подход в диагностике очаговых изменений щитовидной железы при первичной диагностике: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. — Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; 2022. 158 с. ISBN 978-5-6046979-4-8. [Kostromina EV, Krasil'nikova LA, Deniskin ON, et al. Mul'tidisciplinarny'j podhod v diagnostike ochagovy'x izmenenij shhitovidnoj zhelezy' pri pervichnoj diagnostike: uchebnoe posobie dlya obuchayushhixsya v sisteme vysshego i dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya. Saint Petersburg: NMRC of Oncology named after N.N.Petrov; 2022. 158 p. ISBN 978-5-6046979-4-8. (in Russ)]
3. Абдулхабирова Ф.М., Безлепкина О.Б., Бровин Д.Н., и др. Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода. Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом РФ. 2020 (опубл. 17.02.2021). [Abdulkhabirova FM, Bezlepkina OB, Brovin DN, et al. Management of iodine deficiency disorders. Clinical practice guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2020 (publ. 17.02.2021). (in Russ)]
4. Паршин В.С. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы и эффективность ультразвукового скрининга в раннем выявлении рака и других заболеваний. — М.: Книга по Требованию; 2013. [Parshin VS. Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevanij shhitovidnoj zhelezy' i effektivnost' ul'trazvukovogo skrininga v ranem vyavlenii raka i drugih zabolevanij. Moscow: Print On Demand; 2013. (in Russ)]
5. Паршин В.С., Иванов С.А. Ультразвуковая диагностика папиллярного рака щитовидной железы и метастазов в лимфатические узлы шеи I-VII уровней. / Под ред. академика РАН А.Д. Каприна. М.: 2020. [Parshin VS, Ivanov SA. Ul'trazvukovaya diagnostika papillyarnogo raka shhitovidnoj zhelezy' i metastazov v limfaticheskie uzly' shhei I-VII urovnej. Ed by academician of the Russian Academy of Sciences Kaprin A.D. Moscow: 2020. (in Russ)]
6. Korkmaz H, Baki G, Kose M, et al. Value of Real-Time and Strain Ratio Elastography in Differential Diagnosis of Graves' Disease and Subacute and Hashimoto's Thyroiditis. *Iran J Radiol.* 2017;14(4):e22019. doi: <https://doi.org/10.5812/iranradiol.22019>
7. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. *JAMA.* 2023;330(15):1472-1483. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19052>. PMID:37847271
8. Lavruk K, Dudy P, Skrypnik N, et al. Clinical-laboratory and ultrasound parallels of changes in the liver and thyroid gland in diffuse toxic goiter. *J Med Life.* 2022;15(1):78-88. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0291>
9. Varadhan L, Varughese GI, Sankaranarayanan S. Hyperthyroidism and Graves' disease: Is an ultrasound examination needed? *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(6):866-869. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.192899>
10. Yuen HY, Wong KT, Ahuja AT. Sonography of diffuse thyroid disease. *Australas J Ultrasound Med.* 2016;19(1):13-29. doi: <https://doi.org/10.1002/ajum.12001>
11. Singh G, Anastasopoulou C, Correa R. Diffuse Toxic Goiter. 2023 Feb 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025
12. Choi I, Na DG. Can the ultrasound echogenicity of normal parotid and submandibular glands be used as a reference standard for normal thyroid echogenicity? *Ultrasonography.* 2022;41(4):678-688. doi: <https://doi.org/10.14366/usg.21254>
13. Vita R, Di Bari F, Perelli S, et al. Thyroid vascularization is an important ultrasonographic parameter in untreated Graves, disease patients. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019;15:65-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2019.01.001>
14. Baek HJ, Kim DW, Ryu KH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for Detecting Diffuse Thyroid Disease on Ultrasonography: A Single-Center Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:776. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00776>
15. Huang J, Zhao J. Quantitative Diagnosis Progress of Ultrasound Imaging Technology in Thyroid Diffuse Diseases. *Diagnostics.* 2023;13(4):700. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040700>

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Паршин Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор РАН [Vladimir S. Parshin, MD, PhD, Professor of RAS]; адрес: Россия, 249031, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10 [address: 10 Marshala Zhukova street, 249031, Obninsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2773-4197>; SPIN-код: 3252-9051; e-mail: [vpnagasae@gmail.com](mailto:vpnagasae@gmail.com)

Гарбузов Петр Иванович, к.м.н. [Petr I. Garbuzov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2041-8717>; SPIN-код: 1850-2958; e-mail: [garbuzov@mrrc.obninsk.ru](mailto:garbuzov@mrrc.obninsk.ru)

**Иванов Сергей Анатольевич**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [**Sergey A. Ivanov**, MD, PhD, Professor, corresponding member of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>; SPIN-код: 4264-5167; e-mail: [oncurolog@gmail.com](mailto:oncurolog@gmail.com)  
**Каприн Андрей Дмитриевич**, д.м.н., профессор, академик РАН и РАО [**Andrey D. Kaprin**, MD, PhD, Professor, Academician of RAS and RAO]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>; SPIN-код: 1759-8101; e-mail: [kaprin@mail.ru](mailto:kaprin@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

#### ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 28.11.2024. Рукопись одобрена: 01.04.2025. Received: 28.11.2024. Accepted: 01.04.2025.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Паршин В.С., Гарбузов П.И., Иванов С.А., Каприн А.Д. Тиреотоксикоз и три ультразвуковых признака щитовидной железы — эхогенность, размеры и структура // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2024. — Т. 20. — №4. — С. 4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12810>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Parshin VS, Garbuzov PI, Ivanov SA, Kaprin AD. Thyrotoxicosis and three ultrasound features of the thyroid gland — echogenicity, size and structure. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(4):4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12810>

## ЖИДКИЙ ЛЕВОТИРОКСИН: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ



© Т.Б. Моргунова\*, Е.Г. Рыжкова, А.П. Галкина, В.В. Фадеев

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Левотироксин (L-T4) является препаратом с узким терапевтическим диапазоном. И даже небольшое изменение дозы может привести как к недостатку, так и к его передозировке. Существующие на сегодняшний день таблетированные формы L-T4 с широким спектром дозировок обеспечивают достижение и удержание эутиреоза у многих пациентов. Вместе с тем нередко пациенты с гипотиреозом находятся в декомпенсации. На сегодняшний день в мире применяются не только таблетки, но и другие формы L-T4, в том числе гель-капсулы и жидкая форма. В представленном обзоре обсуждаются особенности фармакокинетики, преимущества и недостатки применяемых форм L-T4. Также обсуждаются факторы, влияющие на биодоступность и определяющие дозу L-T4.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** жидкий левотироксин; абсорбция левотирокина; гипотиреоз; заместительная терапия; патология желудочно-кишечного тракта.

## LIQUID LEVOTHYROXINE: QUESTIONS AND ANSWERS

© Tatyana B. Morgunova\*, Ekaterina G. Ryzhkova, Anna P. Galkina, Valentin V. Fadeev

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

Levothyroxine (L-T4) is a drug with a narrow therapeutic range. Even a small change in the dose can lead to its deficiency or overdose. Existing tablet forms of L-T4 with a wide range of dosages ensure the achievement and maintenance of euthyroidism in many patients. At the same time, patients with hypothyroidism are often decompensated. Today, not only tablets are used in the world, but also other forms of L-T4, including gel capsules and liquid form. The presented review discusses the pharmacokinetics, advantages and disadvantages of the different forms of L-T4. Factors affecting the bioavailability of L-T4 drugs are also discussed.

**KEYWORDS:** liquid levothyroxine; levothyroxine absorption; hypothyroidism; replacement therapy; gastrointestinal disorders.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Синтезированный в 1927 г. и полученный в 1950-х гг. в виде натриевой соли препарат левотирокина впоследствии стал золотым стандартом в лечении пациентов с гипотиреозом [1, 2]. Левотироксин (L-T4) является наиболее часто назначаемым препаратом в США (данные за 2014–2016 гг.) [3] и вторым — в Великобритании и Швейцарии [4, 5]. L-T4 — препарат с узким терапевтическим диапазоном, поэтому даже небольшое изменение дозы может привести к передозировке или его недостатку. Поскольку потребность в L-T4 определяется рядом факторов (масса тела пациента, доля безжировой ткани, возраст, наличие сопутствующих заболеваний и прием некоторых лекарственных средств, тяжесть и этиология гипотиреоза, цель терапии — заместительная или супрессивная терапия), необходим индивидуальный подход к ведению пациентов с гипотиреозом.

### КАКИЕ СУЩЕСТВУЮТ ПРЕПАРАТЫ ЛЕВОТИРОКСИНА?

На протяжении длительного времени применялись только таблетированные формы L-T4, однако за последние 15–20 лет во многих странах стали доступны препараты L-T4 в виде гель-капсул или раствора для перорального приема, а также раствор для парентерального введения.

**В марте 2024 г. в России впервые был зарегистрирован препарат жидкого левотирокина (Ликватирол®).** В упаковке находится флакон объемом 100 мл, в 5 мл раствора содержится 100 мкг L-T4; также прилагается шприц объемом 5 мл с градуировкой 0,1 мл и адаптером для шприца.

Для оптимальной биодоступности таблетированную форму L-T4 необходимо принимать натощак, за 60 минут до еды (не менее, чем за 30–40 минут) и приема других лекарственных средств, запивая водой. Данная рекомендация основана на небольшом количестве исследований, в которых было показано, что одновременный прием таблетки L-T4 с пищей, кофе или продуктами, содержащими большое количество пищевых волокон или сои, сопровождается более высокими значениями ТТГ у пациентов с гипотиреозом по сравнению с приемом L-T4 натощак [1]. Растворение таблеток L-T4 начинается в желудке, при физиологически низком уровне pH. Затем большая часть поступившего L-T4 всасывается в тонком кишечнике.

Применяемая на сегодняшний день заместительная терапия таблетированными формами L-T4 проста, удобна и во многих случаях обеспечивает достижение и удержание эутиреоза. Вместе с тем нередко в клинической практике врачи сталкиваются с декомпенсацией заболевания.

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



## КАК ЧАСТО ПАЦИЕНТЫ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НЕ КОМПЕНСИРОВАНЫ И КАКОВЫ ПРИЧИНЫ ДЕКОМПЕНСАЦИИ?

Доля пациентов с некомпенсированным гипотиреозом, по данным разных авторов, составляет от 37 до 55% [5–9]. Причем частота передозировки составляет от 15 до 33%, а недостаточной дозы L-T4 — от 9 до 26%. Хорошо известно, что как стойко некомпенсированный гипотиреоз, так и длительная передозировка препаратами тиреоидных гормонов сопряжена с риском неблагоприятных исходов. Развитие медикаментозного тиреотоксикоза является фактором риска фибрилляции предсердий и остеопороза [10, 11]. Недостаточность дозы левотироксина сопровождается сохраняющимися симптомами гипотиреоза, дислипидемией и снижением качества жизни. Кроме того, смертность значимо возрастает, как у пациентов с подавленным уровнем ТТГ < 0,1 мЕД/л, так и с уровнем ТТГ > 10 мЕД/л [12]. Наиболее опасна стойкая декомпенсация гипотиреоза в группе пациентов старшего возраста. По данным ряда исследований, более чем у 40% пациентов старше 60 лет, получающих заместительную терапию L-T4, уровень ТТГ — вне референсного диапазона [6, 13].

Среди факторов, определяющих дозу L-T4 у пациента, можно выделить ряд заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая воспалительные заболевания кишечника, атрофический гастрит, целиакию, инфекцию *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, непереносимость лактозы, гастропарез и др. [14]. Наличие этих состояний может снизить абсорбцию таблетированной формы L-T4, что приводит к декомпенсации гипотиреоза. Следует отметить, что распространенность патологии ЖКТ в популяции высока: если частота атрофического гастрита, целиакии, воспалительных заболеваний кишечника в разных странах не превышает 20%, то встречаемость инфекции *Helicobacter pylori* достигает 48% [15]. Согласно современным рекомендациям, если для достижения компенсации пациенту требуется доза L-T4, значимо превышающая расчетную, целесообразно исключить у него наличие патологии со стороны ЖКТ [1].

По результатам анкетирования 925 пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-T4, почти у половины из них (n=435, 47,0%) было по меньшей мере одно сопутствующее заболевание, которое могло отрицательно повлиять на абсорбцию L-T4: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (33,8% пациентов), синдром раздраженного кишечника (9,7%), непереносимость лактозы (7,8%), шунтирование желудка или резекция кишечника в анамнезе (3,0%). Также многие пациенты принимали рецептурные (20,6%) и безрецептурные препараты (34,3%) для лечения сопутствующих заболеваний ЖКТ, пищевые добавки (51,8%, чаще всего препараты кальция и железа); и употребляли продукты/напитки с высоким содержанием клетчатки или сои (68,0%). Закономерно, пациентам с сопутствующей патологией ЖКТ значительно чаще контролировали уровень ТТГ и меняли дозу L-T4 по сравнению с пациентами без патологии ЖКТ [16].

**Одна из причин некомпенсированного гипотиреоза — назначение недостаточной дозы L-T4.**

Стандартная заместительная доза L-T4 определяется тяжестью гипотиреоза — закономерно больше при манифестном (1,6–1,8 мкг/кг массы тела) и меньше — при субклиническом (примерно 1 мкг/кг). Также доза зависит от этиологии гипотиреоза: доза будет выше при гипотиреозе, развившемся в исходе тиреоидэктомии или после терапии радиоактивным йодом. **В большинстве случаев пациенту сразу может быть назначена полная заместительная доза.** Исключение составляют пациенты с длительно некомпенсированным гипотиреозом, с тяжелой сопутствующей кардиальной патологией, когда оправдано начало с относительно небольшой дозы с постепенным ее повышением до полной заместительной. В той же ситуации, когда людям довольно молодого возраста начинается терапия с «малых» доз, то пациент на протяжении длительного времени может находиться в состоянии декомпенсации заболевания, что неизбежно приводит к ухудшению его самочувствия и снижению качества жизни.

Кроме того, **причинами декомпенсации могут быть: неправильный или нерегулярный прием препарата, несоблюдение условий хранения препарата** (воздействие высоких или низких температур) [17, 18]. Стандартная рекомендация по приему таблетки L-T4 не менее, чем за 30–40 минут у ряда пациентов вызывает определенные трудности, приводит к необходимости изменить привычный распорядок дня и, как следствие, либо снижению качества жизни, либо к несоблюдению данной рекомендации [16].

Как один из возможных подходов к повышению приверженности пациентов терапии L-T4 — это перевод на жидкую форму препарата. Поскольку жидкая форма L-T4 — это растворенный L-T4, то закономерно, что в отличие от таблетированной формы абсорбция жидкой формы в меньшей степени зависит от состояния ЖКТ, приема ряда лекарственных препаратов. Также переход с таблетированной на жидкую форму L-T4 сопровождается улучшением качества жизни [19].

## ВЛИЯЮТ ЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ЧАЙ, КОФЕ НА АБСОРБЦИЮ ЖИДКОГО L-T4?

Был проведен ряд исследований по изучению факторов, влияющих на абсорбцию жидкой формы в сравнении с таблетированной. Прежде всего следует отметить, что одновременный прием ингибиторов протонной помпы и жидкого L-T4 не приводят к значимому изменению уровня ТТГ и, как следствие, дозы L-T4. По данным Seng Yue C с соавт., прием препарата ингибитора протонной помпы не влияет на биодоступность жидкой формы L-T4. В данном рандомизированном перекрестном исследовании оценивали биодоступность жидкого L-T4 при приеме с омепразолом у 36 здоровых взрослых. Капсулы омепразола с замедленным высвобождением в дозе 40 мг участники исследования принимали утром и вечером; в группе сравнения омепразол не назначали. Изучаемые фармакокинетические параметры (максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) и площадь под кривой «концентрация — время» AUC<sub>0–48</sub>) для жидкой формы L-T4 не отличались между группами пациентов [20].

При приеме натошак у здоровых добровольцев биодоступность таблетированной и жидкой форм

L-T4 сопоставима. Вместе с тем жидкая форма L-T4 в сравнении с таблетированной быстрее всасывается и достигает максимальной концентрации в плазме:  $T_{max}$  1,94 и 2,42 часа соответственно [21]. Поэтому жидкую форму можно принимать непосредственно перед едой, не выдерживая длительный временной интервал

Кроме того, по данным исследований *in vitro*, жидкий L-T4 устойчив при добавлении в напитки (молоко, чай, кофе, кофе с молоком и апельсиновый сок) [22]. Жидкая форма L-T4 быстрее всасывается по сравнению с таблетированной ( $AUC_{0-24}$   $99,1 \pm 22,7$  по сравнению с  $68,4 \pm 32,8$  нг\*ч/мл;  $t_{max}$   $1,96 \pm 1,07$  по сравнению с  $2,25 \pm 0,99$  часа). Более быстрое всасывание и достижение максимальной концентрации позволяют снизить влияние приема пищи, напитков и лекарственных препаратов на абсорбцию жидкого L-T4 [23]. В некоторых работах оценивали эффективность терапии жидким L-T4 при приеме до еды и во время завтрака. В одной из работ, проведенной Carrelli C. с соавт., 77 пациентов с гипотиреозом принимали жидкий L-T4 перед завтраком или непосредственно во время завтрака. Статистически значимых отличий уровней свТ4 и ТТГ между двумя вариантами терапии не было [24]. Сходные результаты были получены в исследовании Ducharme M. с соавт., когда в рандомизированном исследовании здоровые добровольцы (33 человека) принимали 600 мкг жидкого L-T4 однократно натощак, за 15 или 30 минут до высококалорийного завтрака с большим содержанием жиров. По основным фармакокинетическим параметрам значимых отличий между двумя вариантами приема жидкого L-T4 отмечено не было [25].

Интересен тот факт, что **жидкие формы L-T4 по сравнению с таблетками обеспечивают более устойчивое удержание уровня ТТГ при гипотиреозе** у пациентов и молодого, и старшего возрастов [25, 26].

#### **НУЖНО ЛИ СНИЖАТЬ ДОЗУ ПРИ ПЕРЕВОДЕ С ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ЛЕВОТИРОКСИНА НА ЖИДКУЮ?**

По результатам ряда проведенных исследований, у пациентов с гипотиреозом перевод с таблетированной формы L-T4 на жидкую не приводит к существенному изменению уровней ТТГ и свободного Т4. В проспективном рандомизированном перекрестном исследовании, проведенном Markantes G.K. с соавт., оценивали терапевтическую эквивалентность жидкой и таблетированной форм L-T4 одного производителя. В исследование было включено 50 пациентов (возраст —  $42,5 \pm 12,5$  года) с компенсированным первичным гипотиреозом. У включенных пациентов не было факторов, влияющих на абсорбцию L-T4 (патологии ЖКТ или приема препаратов, влияющих на абсорбцию L-T4). Все пациенты принимали таблетированный препарат L-T4. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой группе пациенты принимали таблетки L-T4 на протяжении  $10 \pm 2$  недель, а затем были переведены на жидкую форму L-T4 (раствор 100 мкг/мл) в той же дозе еще на  $10 \pm 2$  недели. Во второй группе была обратная последовательность терапии. По результатам исследования было показано, что уровень ТТГ на фоне терапии таблетированной и жидкой формами L-T4 не отличался ( $1,76 \pm 1,1$  по сравнению с  $2,08 \pm 1,3$  мМЕ/л), что

свидетельствует о терапевтической эквивалентности двух форм препарата [27]. Таким образом, если **пациент с компенсированным гипотиреозом соблюдает правила приема таблеток L-T4**, выдерживая необходимый временной интервал до завтрака и приема других лекарственных препаратов, то **при переводе на жидкую форму L-T4 препарат назначается в той же дозе**. Если же пациент был компенсирован на таблетированной форме, при этом принимая препарат непосредственно перед едой или во время еды, что в значительной степени влияет на биодоступность таблетированной формы, то при переводе на жидкую форму может потребоваться коррекция дозы — скорее всего, ее уменьшение.

В ситуации, если пациент принимает препараты кальция или железа, влияющие на биодоступность таблетированной формы L-T4, перевод на жидкую форму L-T4 может потребовать коррекции дозы. Так, по данным Benvenega S с соавт., при переводе пациентов с декомпенсацией гипотиреоза, обусловленной приемом препаратов кальция или железа, с таблетированной формы L-T4 на жидкую было отмечено достижение эутиреоза в большинстве случаев. В исследовании было включено 19 пациентов, уровень ТТГ исходно составил  $7,48 \pm 5,8$  мЕд/л, доза L-T4  $1,9 \pm 0,4$  мкг/кг. Пациенты были переведены на жидкий L-T4 в той же дозе, период наблюдения составил  $25,2 \pm 16,5$  недели. При переходе на жидкий L-T4 было отмечено снижение ТТГ до  $1,95 \pm 1,3$  мЕд/л, статистически значимое как при приеме препаратов кальция, так и железа ( $p < 0,001$ ). У 95% пациентов была достигнута компенсация гипотиреоза [28]. По данным метаанализа 6 исследований, при переводе пациентов с некомпенсированным гипотиреозом, имеющих факторы нарушения абсорбции таблетированной формы L-T4, на жидкую форму, отмечалось значимое снижение уровня ТТГ [29].

#### **КОМУ МОЖНО НАЗНАЧИТЬ ЖИДКИЙ L-T4?**

Жидкий препарат L-T4, как и таблетированная форма, **может быть рекомендован любому пациенту с гипотиреозом**, кому в принципе необходимо назначение заместительной терапии. Скорее, можно выделить группы пациентов, для кого будет предпочтительно назначение именно жидкой формы L-T4. Безусловно, это отдельные категории пациентов: пациенты с патологией ЖКТ или принимающие препараты, влияющие на абсорбцию таблетированной формы L-T4, испытывающие проблемы с проглатыванием таблетки (в послеоперационном периоде, в отделении интенсивной терапии, получающие питание и препараты через зонд), дети, которым с одной стороны необходима очень точная титрация дозы, с другой стороны, для них удобнее жидкая форма [30]. Также беременные, получающие, помимо L-T4, ряд препаратов, препятствующих нормальной абсорбции таблетированной формы L-T4.

Перевод на жидкую форму L-T4 целесообразен для пациентов, по какой-то причине неудовлетворенных (недовольных) приемом таблеток L-T4. Доля пациентов, недовольных проводимой терапией L-T4 или своим самочувствием на фоне терапии, может достигать 20%. При этом одним из факторов, вызывающих неудовлетворенность терапией, является необходимость соблюдать

длительный временной интервал между приемом препарата и завтраком [31]. Например, нередко неудобство вызывает необходимость выдерживать интервал между приемом таблетки L-T4 и кофе/чая, т.к. употребление этих напитков может снизить абсорбцию L-T4 [32]. Прием жидкой формы L-T4 во время завтрака одновременно с кофе не ухудшает абсорбцию препарата [33, 34, 35]. Жидкую форму препарата можно рекомендовать пациентам, которые не хотят менять свой привычный образ жизни [36]. Жидкий L-T4 может быть рекомендован пациентам, получающим нестандартную дозировку таблетированного L-T4, таким образом обеспечивается точное дозирование препарата.

Поскольку во многих странах зарегистрированы таблетированные, жидкие формы левотироксина, а также гель-капсулы, то интересные результаты исследований реальной клинической практики по применению разных форм препарата. В работе, проведенной Ferrara R с соавт., была проанализирована база данных потребления левотироксина на юге Италии в период с 2009 по 2015 гг. В этот период были доступны препараты L-T4 в виде таблеток (в дозировке 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 и 200 мкг), жидкая форма для перорального применения (100 мкг/мл) и предзаполненные ампулы (в дозировке 25, 50, 75 или 100 мкг). Всего препараты левотироксина получали 56 354 пациента в период с 2009 по 2015 гг. Большинство пациентов принимали таблетки (N=55147; 97,8%), в то время как 1550 (2,8%) и 1867 (3,3%) пациентов получали жидкий L-T4 и предварительно дозированные ампулы соответственно. Доля пациентов, получающих жидкий L-T4, постепенно увеличивалась (с 0,01 до 0,04 на 100 жителей с 2009 по 2015 гг.). Что касается исходных характеристик пациентов, то чаще принимали жидкие формы L-T4 женщины, пациенты более молодого возраста (средний возраст: 45,6 и 47,6 года для жидкой формы и ампул по сравнению с 51,6 года для таблеток,  $p < 0,001$ ). Также чаще использовали жидкие формы пациенты, получающие одновременно другие препараты, в том числе ингибиторы протонной помпы [37].

Очевидно, почему женщинам чаще назначали жидкую форму L-T4. Как правило, обычная заместительная доза L-T4 для женщины составляет 75–100 мкг. И даже

небольшое изменение дозы (в пределах 12–25 мкг) может привести к значимому изменению уровня ТТГ, в том числе к его повышению или подавлению. Поэтому жидкая форма у таких пациенток призвана обеспечить более точное дозирование препарата. В отношении пациентов более молодого возраста — как правило, это пациенты трудоспособного возраста. И возможность принимать препарат перед едой, не выдерживая интервал 30–40 минут, будет способствовать повышению приверженности пациента лечению и, как следствие, улучшению качества жизни. Так, в исследовании, проведенном Guglielmi R. с соавт., перевод пациентов с компенсированным гипотиреозом, для которых необходимость соблюдения временного интервала 30–60 минут после приема таблетки L-T4, доставляла неудобство, перевод на жидкую форму препарата, с приемом во время завтрака, у большинства пациентов привел к значимому улучшению качества жизни (68 из 102 пациентов, 66,6%). Наиболее выраженным было повышение удовлетворенностью проводимой терапией и удобство лечения. Следует отметить, что при смене варианта терапии динамики уровня ТТГ отмечено не было [30].

Таким образом, появившийся в реальной практике препарат жидкого L-T4 расширяет возможности по ведению пациентов с гипотиреозом. Для части пациентов перевод с таблетированной формы на жидкую позволит улучшить качество жизни и приверженность к терапии. Для ряда больных применение жидкой формы может облегчить подбор адекватной дозировки.

## 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.** Все авторы подтверждают 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

- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
- Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(6):799-808. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12824>
- Safer DJ. Overprescribed Medications for US Adults: Four Major Examples. *J Clin Med Res*. 2019;11(9):617-622. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr3906>
- NHS. Prescription Cost Analysis—England 2017 2018 [cited 2019 March, 19]. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/prescription-cost-analysis/prescription-cost-analysisengland-2017>
- Janett-Pellegri C, Wildisen L, Feller M, et al. Prevalence and factors associated with chronic use of levothyroxine: A cohort study. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261160. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261160>
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-34. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>
- Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels—balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):32-9. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11312>
- Yavuz DG, Yazıcı D, Keskin L, et al. Out-of-Reference Range Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Levothyroxine-Treated Primary Hypothyroid Patients: A Multicenter Observational Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:215. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00215>
- Molewijk E, Fliers E, Dreijerink K, et al. Quality of life, daily functioning, and symptoms in hypothyroid patients on thyroid replacement therapy: A Dutch survey. *J Clin Transl Endocrinol*. 2024;35:100330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2024.100330>
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med*. 2002;137(11):904-14. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00011>

11. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, et al. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA*. 1988;259(21):3137-41. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1988.03720210027023>
12. Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C, et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ*. 2019;366:l4892. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4892>
13. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1696>
14. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev*. 2019;40(1):118-136. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00168>
15. Castellana M, Castellana C, Giovanella L, Trimboli P. Prevalence of gastrointestinal disorders having an impact on tablet levothyroxine absorption: should this formulation still be considered as the first-line therapy? *Endocrine*. 2020;67(2):281-290. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02185-4>
16. McMillan M, Rotenberg KS, Vora K, et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs R D*. 2016;16(1):53-68. doi: <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0116-6>
17. Benvenga S, Papi G, Antonelli A. Refractory Hypothyroidism Due to Improper Storage of Levothyroxine Tablets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:155. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00155>
18. Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза. // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2019. — Т. 15. — № 1. — С. 12-18. [Manuylova YuA, Morgunova TB, Fadeyev VV. Causes of treatment failure in primary hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(1):12-18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket10163>
19. Bornikowska K, Gietka-Czernel M, Raczkiwicz D, et al. Improvements in Quality of Life and Thyroid Parameters in Hypothyroid Patients on Ethanol-Free Formula of Liquid Levothyroxine Therapy in Comparison to Tablet LT4 Form: An Observational Study. *J Clin Med*. 2021;10(22):5233. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10225233>
20. Seng Yue C, Scarsi C, Bettazzi E, et al. Proton Pump Inhibitors Do Not Affect the Bioavailability of a Novel Liquid Formulation of Levothyroxine. *Endocr Pract*. 2024;30(6):513-520. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.03.388>
21. Yannovits N, Zintzaras E, Pouli A, et al. A bioequivalence study of levothyroxine tablets versus an oral levothyroxine solution in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2006;31(2):73-8. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03191122>
22. Bernareggi A, Grata E, Pinorini MT, Conti A. Oral liquid formulation of levothyroxine is stable in breakfast beverages and may improve thyroid patient compliance. *Pharmaceutics*. 2013;5(4):621-33. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics5040621>
23. Yue CS, Scarsi C, Ducharme MP. Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms. *Arzneimittelforschung*. 2012;62(12):631-6. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329951>
24. Cappelli C, Pirola I, Daffini L, et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Liquid Thyroxine Ingested at Breakfast: Results of the TICO Study. *Thyroid*. 2016;26(2):197-202. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0422>
25. Cappelli C, Pirola I, Daffini L, Gandossi E, Agosti B, Castellano M. Thyroid hormonal profile in elderly patients treated with two different levothyroxine formulations: A single institute survey. *Eur Geriatr Med*. 2014;5(6):382-385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2014.09.006>
26. Negro R, Valcavi R, Agrimi D, Toulis KA. Levothyroxine liquid solution versus tablet for replacement treatment in hypothyroid patients. *Endocr Pract*. 2014;20(9):901-6. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13378.OR>
27. Markantes GK, Dimitropoulos K, Mamali I, et al. Therapeutic Equivalence of a New Preparation of Liquid Levothyroxine with Tablets in Patients with Overt Primary Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2021;10(1):59-64. doi: <https://doi.org/10.1159/000508216>. Erratum in: *Eur Thyroid J*. 2021;10(1):100. doi: <https://doi.org/10.1159/000509965>
28. Benvenga S, Di Bari F, Vita R. Undertreated hypothyroidism due to calcium or iron supplementation corrected by oral liquid levothyroxine. *Endocrine*. 2017;56(1):138-145. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1244-2>
29. Virili C, Giovanella L, Fallahi P, et al. Levothyroxine Therapy: Changes of TSH Levels by Switching Patients from Tablet to Liquid Formulation. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:10. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00010>
30. Guglielmi R, Grimaldi F, Negro R, et al. Shift from Levothyroxine Tablets to Liquid Formulation at Breakfast Improves Quality of Life of Hypothyroid Patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(3):235-240. doi: [10.2174/1871530318666180125155348](https://doi.org/10.2174/1871530318666180125155348)

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Моргунова Татьяна Борисовна**, к.м.н. [**Tatyana B. Morgunova**, MD, Cand. Sci. (Med.)]; адрес: Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8 Trubetskaya str., build. 2, 119048, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>; eLibrary SPIN: 3705-8599; e-mail: tanmorgun@mail.ru

**Рыжкова Екатерина Геннадьевна**, аспирант [**Ekaterina G. Ryzhkova**, MD, posgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-1692>; e-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru

**Галкина Анна Петровна** [**Anna P. Galkina**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0209-9979>; e-mail: anyagalkina01@mail.ru

**Фадеев Валентин Викторович**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [**Valentin V. Fadeev**, MD, Dr. Sci. (Med.)], Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; 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: 28.02.2025. Рукопись одобрена: 14.03.2025. Received: 28.02.2025. Accepted: 14.03.2025.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., Рыжкова Е.Г., Галкина А.П. Жидкий левотироксин: вопросы и ответы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2024. — Т. 20. — № 4. — С. 15–19. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12818>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Morgunova TB, Ryzhkova EG, Galkina AP, Fadeev VV. Current understanding of diagnosis, treatment and predictors of papillary thyroid microcarcinoma progression. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(4):15–19. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12818>

## РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: 100-ЛЕТНЯЯ ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ



© М.В. Дегтярев, Е.С. Алешина, А.А. Харлова\*, К.Ю. Слащук, С.С. Серженко, К.С. Нижегородова, М.С. Шеремета

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

История развития радионуклидной диагностики началась с первых экспериментов с радиоактивными изотопами в начале XX века. Внедрение в диагностику и лечение щитовидной железы радиоактивных изотопов йода и технеция послужило толчком к развитию всей ядерной медицины и тераностики. Аппаратное обеспечение ядерной медицины прошло долгий путь от простых счетчиков Гейгера-Мюллера до современных аппаратов с возможностью молекулярной визуализации ПЭТ и ОФЭКТ. Ядерная тиреология на сегодняшний день является важным прикладным инструментом высокотехнологичной диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** щитовидная железа; технеций-99м; сцинтиграфия; радионуклидная диагностика; однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

### RADIONUCLIDE DIAGNOSTICS OF THE THYROID GLAND: A 100-YEAR HISTORY

© Mikhail V. Degtyarev, Ekaterina S. Alyoshina, Alena A. Kharlova\*, Konstantin Y. Slashchuk, Sergey S. Serzhenko, Ksenia S. Nizhegorodova, Marina S. Sheremeta

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The history of radionuclide diagnostics began with the first experiments on radioactive isotopes at the beginning of the 20th century. The introduction of radioactive isotopes of iodine and technetium into thyroid diagnostics and treatment was the start of the development of all nuclear medicine and theranostics. The hardware for nuclear medicine has come a long way from simple Geiger-Muller counters to modern machines with molecular imaging capabilities PET and SPECT. Nuclear thyroidology today is an important applied tool for high-tech diagnostics and treatment of thyroid diseases.

**KEYWORDS:** thyroid; technetium-99m; scintigraphy; radionuclide diagnostics; single photon emission computed tomography.

#### ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ

Открытие явления радиоактивности Анри Беккерелем в 1896 г. стало революционным событием, ознаменовавшим начало новой эры в науке, и послужило основанием к проведению фундаментальных исследований природы радиоактивности и возможностей ее применения в медицинской визуализации.

Предпосылки к развитию ядерной медицины (ЯМ) зародились 1910–1920-х гг. в ходе первых научных экспериментов с радиоактивными изотопами. Ее основателем по праву считается Георг де Хевеши (рис. 1) — венгерский химик, лауреат Нобелевской премии по химии 1943 г. В 1913 г. он предложил метод изотопных индикаторов, используемый для отслеживания прохождения изотопа в исследуемой биологической системе, а в 1923 г. опубликовал первый научный труд на эту тему: «Поглощение и транслокация свинца  $^{212}\text{Pb}$  растениями». Данная работа открыла новую веху в биологии и медицине, заложив основы для дальнейших исследований и разработок [3].

В XX веке уровень развития ядерной медицины во многом определялся достижениями ядерной физики, широко использовавшейся в военных целях. С ростом понимания патологических процессов на молекулярном уровне и стремлением к повышению эффективности диагностических и лечебных процедур возникла

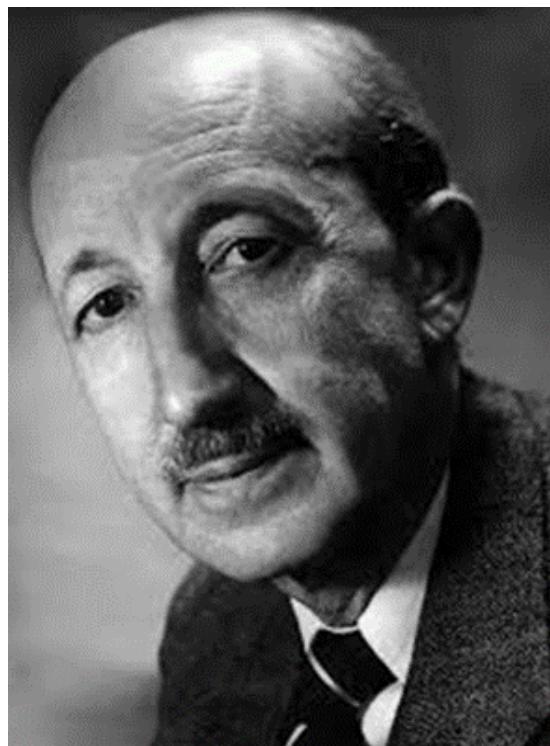


Рисунок 1. Георг де Хевеши (1885–1966) — химик, лауреат Нобелевской премии по химии 1943 г. за открытие Гафния.

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



необходимость в более современных методах, основанных на молекулярной и функциональной визуализации. Это открыло новые возможности для применения достижений ядерной физики и радиохимии, что значительно ускорило развитие ядерной медицины [3].

В целом становление ЯМ напрямую связано с диагностикой и лечением заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) изотопами радиоактивного йода. В 1934 г. итальянский физик Энрико Ферми впервые искусственно получил радиоактивный изотоп  $^{128}\text{I}$ . В 1938 г. была проведена первая исследовательская работа на кроликах, показавшая, что радиоактивный йод избирательно поглощается ЩЖ. В 1939 г. группа из Беркли показала, что нормальная ЩЖ человека накапливает радиоактивный йод. И уже в 1941 г. основоположник радиойодтерапии Саул Герц провел первое в истории лечение радиоактивным йодом пациента с тиреотоксикозом [6].

$^{123}\text{I}$ , полученный в 1949 г. из всего перечня радиоактивных изотопов йода, созданных в реакторах или циклотронах, наиболее подходил для визуализации ЩЖ и в дальнейшем стал одним из самых востребованных препаратов для радионуклидной диагностики ЩЖ. Он обладает оптимальными физическими свойствами (период полураспада ( $T_{1/2}$ ) составляет 13,3 часа, основная энергия гамма-излучения 159 кэВ).

Весьма значимым событием развития радионуклидной визуализации в XX веке стало открытие первого искусственного элемента химической таблицы Менделеева — технеция (от греческого *tekhnetos* — созданный человеком). Он заполнил вакансию в периодической таблице Менделеева под номером 43. В 1937 г. Сегре и Перье удалось успешно выделить его изотопы  $^{95\text{m}}\text{Tc}$  и  $^{97}\text{Tc}$ . Год спустя на циклотроне был получен метастабильный изотоп технеция —  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , который до сих пор остается одним из самых востребованных радионуклидов в диагностических исследованиях и считается золотым стандартом ядерной медицины, так как обладает оптимальными для эмиссионной визуализации характеристиками:  $T_{1/2}$  6 часов, энергия 140кэВ [4]. Позже в 1958 г. в США был создан первый генератор  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , в котором из  $^{99}\text{Mo}$  получали  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат, ставший основным радиофармпрепаратом (РФП) для визуализации ЩЖ, а также основой для создания линейки РФП, для диагностики других органов и патологических процессов.

### АППАРАТНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наряду с появлением новых изотопов и РФП, в середине XX века наблюдается значительный прогресс в разработке устройств для радионуклидной визуализации.

Можно выделить три поколения устройств, детектирующих гамма излучение, для исследования ЩЖ: счетчик Гейгера-Мюллера, сцинтилляционный одноканальный детектор (прямолинейные сканеры), сцинтилляционный многоканальный позиционно-чувствительный детектор (гамма-камеры) [9].

Счетчик Гейгера-Мюллера появился в 1928 г. и в течение многих лет использовался для измерения активности в ЩЖ. В ходе измерений он прижимался к шее, при этом визуализация ЩЖ была еще не доступна.

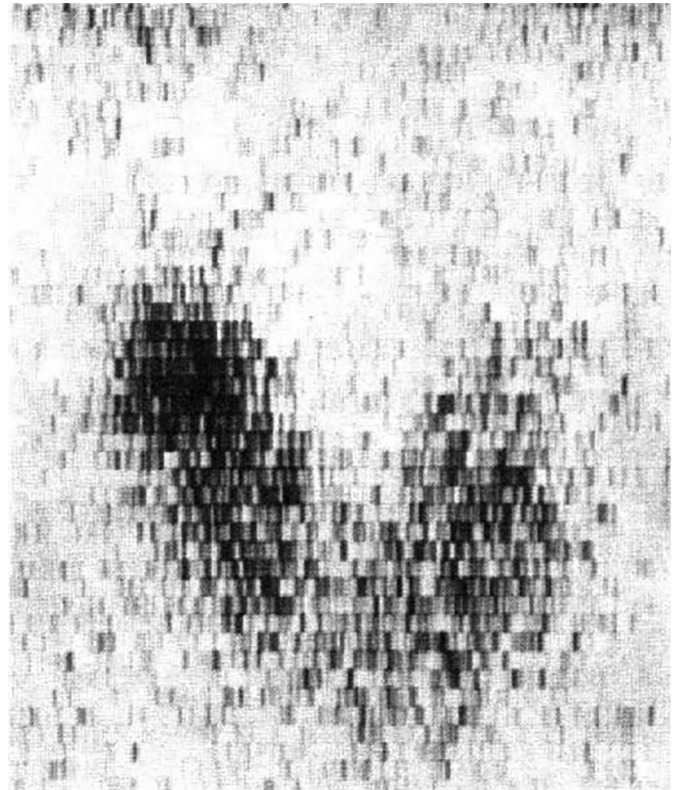


Рисунок 2. Изображение гиперфункционирующего узла в правой доле ЩЖ, полученного на сцинтилляционном одноканальном детекторе.

В конце 40-х гг. были созданы фотоэлектронные умножители, позволяющие регистрировать слабые вспышки света, а в 1950 г. были изобретены сцинтилляционные кристаллы, на основе которых в последующем выпускались сцинтилляционные счетчики — приборы для регистрации ионизирующего излучения. Первый сцинтилляционный одноканальный детектор на движущемся механизме был собран Б. Кассенем в 1950 г. и с этого времени использовался для исследования ЩЖ. Фактически он сканировал щитовидную железу последовательно, при этом получалось изображение ЩЖ в натуральную величину. Можно было увидеть анатомические характеристики и оценить функцию узлов ЩЖ. К недостаткам данного аппарата можно было отнести относительно низкую детализацию из-за размера точек при сканировании, сложность получения косых проекций, длительность исследования.

Пример изображения гиперфункционирующего узла ЩЖ представлен на рисунке 2.

Следующее поколение аппаратов на основе технологии сцинтилляционных детекторов развивается по сегодняшний день.

В 1952 г. доктор Ангер объединил коллиматор с точечным отверстием и широкий сцинтилляционный кристалл  $\text{NaI}(\text{TI})$  с фотографической пластиной в гамма-камеру, которая могла напрямую преобразовывать сцинтилляцию, создаваемую гамма-лучами, в видимые изображения.

В 1958 г. Хэл Оскар Ангер на ежегодном собрании общества ядерной медицины представил прототип камеры с точечным коллиматором. Небольшой размер оригинального кристалла и камера с крошечным отверстием

прекрасно подходили для визуализации ЩЖ. Эти разработки Ангера радикально повлияли на развитие радионуклидной диагностики (рис. 3). Гамма-камера имела стационарный позиционно-чувствительный детектор гамма-излучения, дающий возможность одновременного исследования объекта без перемещения сканера. Наличие плоского скинтилляционного кристалла больших размеров с расположенными над ним фотоумножителями позволило выполнять радиометрию и радиографию одновременно. Получение изображений с использованием радиоизотопов стало первым и единственным неинвазивным способом прямой визуализации ЩЖ. До появления ультразвуковой диагностики, рентген-компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии скинтилляционная оставалась основным методом визуализации ЩЖ.

С развитием технологического прогресса в 1980–1990 гг. появились мультidetекторные гамма-камеры, что позволило значительно повысить качество изображений. Прогресс с 1970 по 2020 гг. в получении изображений ЩЖ наглядно продемонстрирован на рисунке 4.

На рубеже XXI века получили развитие технологии создания трехмерных изображений накопления РФП — однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и гибридные технологии, совмещающие функциональную и анатомическую визуализацию, — ОФЭКТ/КТ.

В настоящее время ядерная медицина вышла на передовые позиции в области неинвазивной диагностики и терапии. По информации на 2021 г., по данным

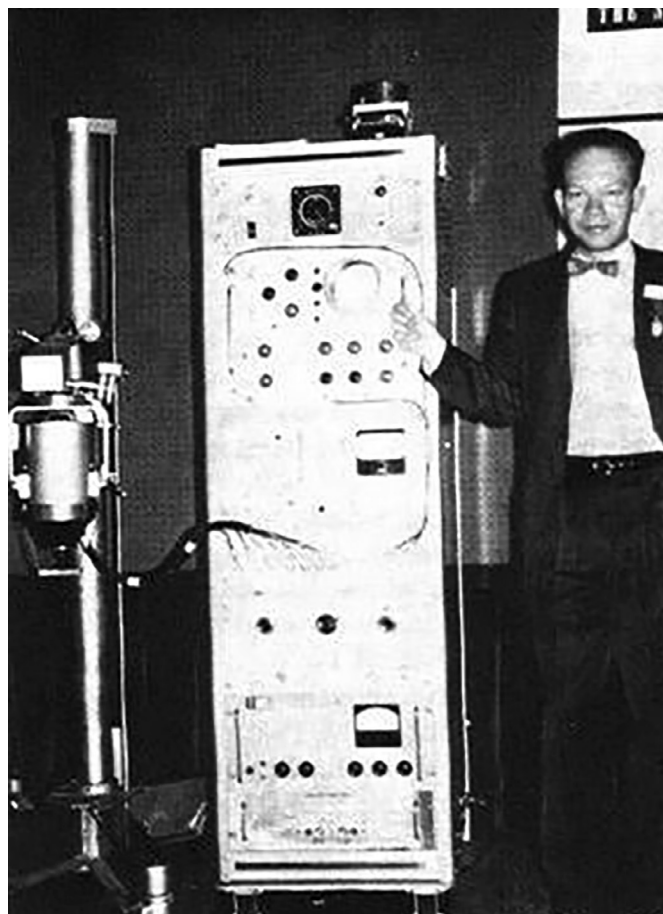


Рисунок 3. Н.О. Ангер и его первая гамма-камера.

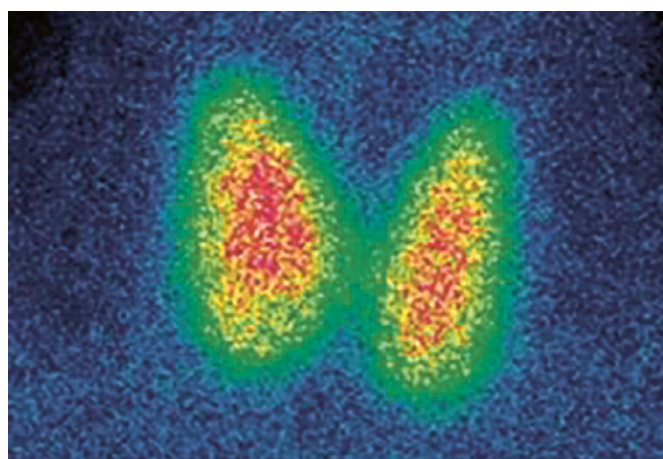
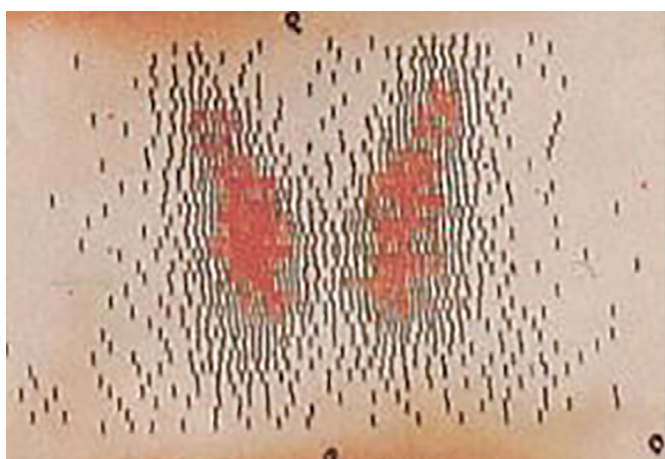
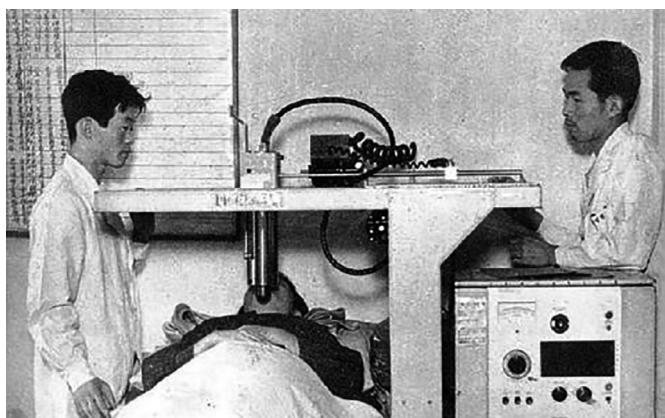


Рисунок 4. Радионуклидная визуализация щитовидной железы в 1970-е годы (слева) и в 2020-е годы (справа).

Всемирной ядерной ассоциации (WNA), в мире на базе более чем 10 тысяч клиник выполнялось более 40 миллионов радионуклидных процедур в год, из них 90% — диагностические исследования, 10% — терапевтические процедуры.

### РАЗВИТИЕ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В РОССИИ

В России возможность выполнения исследований с радиоактивными изотопами появилась после 1946 г., были созданы первые отечественные циклотроны и ядерный реактор. С 1948 г. для научных и медицинских целей в стране был налажен регулярный выпуск радиоактивных изотопов:  $^{24}\text{Na}$ ,  $^{42}\text{K}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{59}\text{Fe}$  [14].

Широкое применение методов ядерной медицины в клинической практике стало возможным с конца 1950-х гг. после выхода в свет приказа Министерства здравоохранения СССР № 248 от 15 мая 1959 г. Этот документ предписывал создание в крупных онкологических учреждениях отделений радиоизотопной диагностики и строительство типовых радиологических корпусов. Для расширения исследований и увеличения объемов производства в 1967 г. был основан Завод «Медрадио-препарат» [2].

По статистике на 2023 год в России работают 154 отделения радионуклидной диагностики (РНД). В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России отделение РНД функционирует с 2015 г. С этого времени только при заболеваниях ЩЖ было выполнено более 25 тысяч радионуклидных исследований.

### СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ ПРИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наибольшее количество исследований ЩЖ в мире проводится с применением радиофармпрепарата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат. В отличие от  $^{131}\text{I}$  и  $^{123}\text{I}$  данный РФП не органифицируется в ЩЖ, но при этом предоставляет необходимую информацию об анатомических особенностях и функциональном состоянии ЩЖ, а именно функциональной активности натрий-йодных симпортеров тироцитов. Основными показаниями к исследованию являются дифференциальная диагностика причин тиреотоксикоза, оценка функциональной активности узлов, врожденный гипотиреоз, поиск эктопированной ткани ЩЖ [5].

$^{131}\text{I}$  в настоящее время рутинно не используется для визуализации ЩЖ из-за наличия высокой лучевой нагрузки. При этом  $^{131}\text{I}$  наряду с  $^{123}\text{I}$  применяется для визуализации метастазов рака ЩЖ и дозиметрического планирования радиойодтерапии тиреотоксических заболеваний.

### РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩЖ

Современная ядерная медицина только для исследования заболеваний ЩЖ имеет расширяющийся перечень применяемых радиофармпрепаратов на основе ОФЭКТ и ПЭТ трэйсеров от неспецифических таких как  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрил до селективных рецепторных препаратов  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротид (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика радиофармпрепаратов

Радиофармпрепарат	Метод визуализации	Механизм	Показания (клинические сценарии применения)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат	сцинтиграфия	натрий-йодный симпортер (NIS)	анатомическая и функциональная визуализация ЩЖ
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил	сцинтиграфия	неспецифический, связывается с митохондриями	амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид	сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ	соматостатиновые рецепторы (SSTRs)	медуллярный рак ЩЖ
Натрия йодид, $^{123}\text{I}$	сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ	натрий-йодный симпортер (NIS)	анатомическая и функциональная визуализация ЩЖ, высокодифференцированный рак ЩЖ
Натрия йодид, $^{131}\text{I}$	сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ	натрий-йодный симпортер (NIS)	высокодифференцированный рак ЩЖ
$^{124}\text{I}$	ПЭТ/КТ	натрий-йодный симпортер (NIS)	высокодифференцированный рак ЩЖ
$^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза	ПЭТ/КТ	транспортёры глюкозы (GLUTs)	анapластический, низкодифференцированный рак ЩЖ
$^{18}\text{F}$ -ДОПА	ПЭТ/КТ	метаболический путь аминокислот	медуллярный рак ЩЖ
$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE	ПЭТ/КТ	соматостатиновые рецепторы (SSTRs)	медуллярный рак ЩЖ

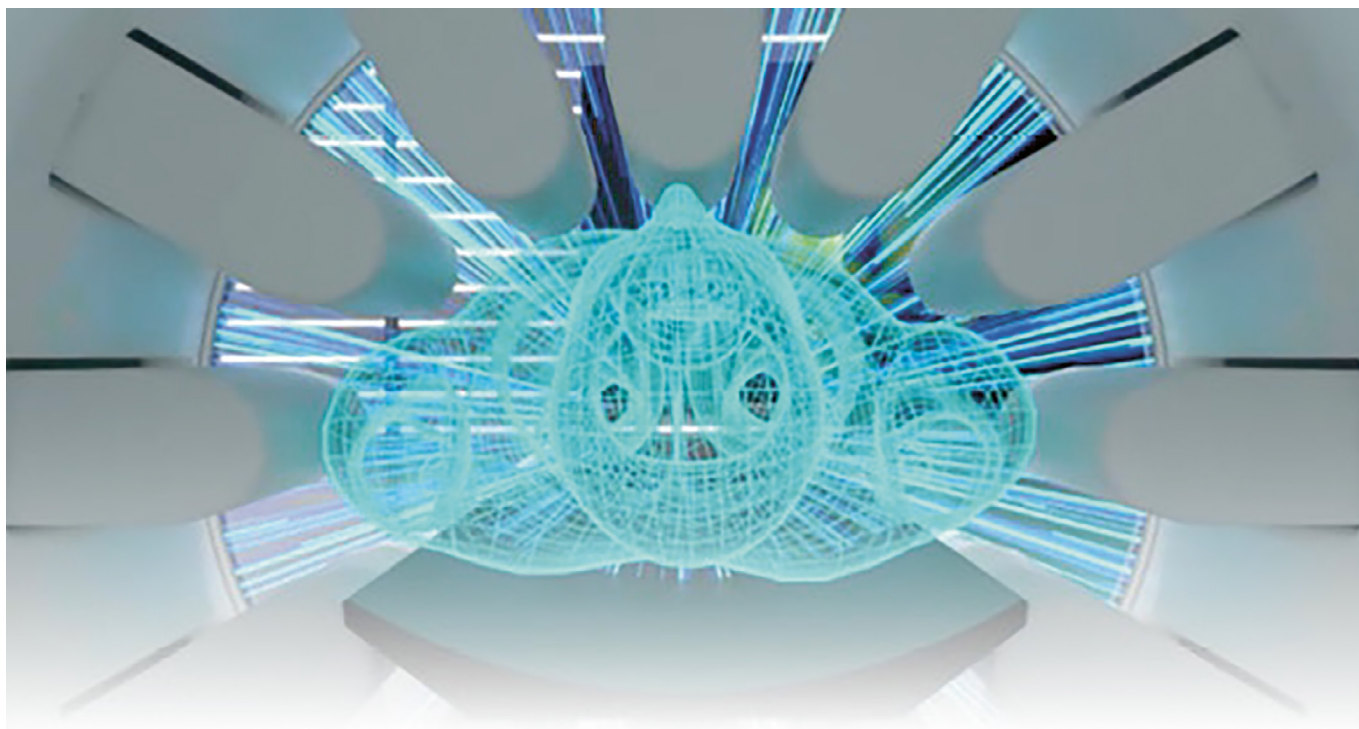


Рисунок 5. Система ОФЭКТ-КТ StarGuide [14].

### ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ И СЦИНТИГРАФИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НОВЫЙ УРОВЕНЬ ДИАГНОСТИКИ

Искусственный интеллект (ИИ) стремительно внедряется в медицинскую диагностику, предоставляя новые возможности для анализа больших объемов данных и выявления скрытых закономерностей. Эти технологии позволяют повысить точность и скорость диагностики, а также оптимизировать распределение ресурсов. Использование ИИ в медицине способствует снижению нагрузки на медицинский персонал, освобождая время для выполнения более сложных и творческих задач.

В современной медицинской практике активно внедряются системы поддержки принятия врачебного решения, направленные на снижение рабочей нагрузки на медицинский персонал и уменьшение числа диагностических ошибок. С этой целью были разработаны и успешно протестированы две системы на основе искусственного интеллекта для анализа сцинтиграмм ЩЖ [7]. Для дальнейшего совершенствования алгоритмов и обеспечения стандартизации результатов необходимо расширение базы данных для обучения и тестирования моделей ИИ [8, 10, 11].

Стоит упомянуть о наличии новейшего оборудования — системе ОФЭКТ-КТ *StarGuide*, использующей передовые технологии для повышения детализации медицинских изображений (рис. 5). Вращающиеся вокруг тела пациента цифровые фокусные детекторы минимизируют артефакты и обеспечивают высокое разрешение сканирования. Это позволяет получать более четкие и объемные изображения, улучшая визуализацию мелких анатомических структур. Высокая объемная чувствительность и пространственное разрешение системы способствуют раннему выявлению заболеваний и более точной диагностике [14].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За прошедшие 100 лет ядерная тиреология прошла долгий путь от первых экспериментов с радионуклидами до современного эффективного высокотехнологичного метода диагностики. Сегодня радионуклидная визуализация ЩЖ является важным инструментом в эндокринологии и радиологии, позволяя врачам эффективно диагностировать и лечить заболевания щитовидной железы. С появлением новых радиофармпрепаратов, совершенствованием технологий ОФЭКТ и ПЭТ, а также внедрением в практику таких технологий, как машинное обучение и искусственный интеллект, открываются новые возможности для улучшения диагностики и персонализированного подхода к лечению.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания «Исследование фармакобезопасности тераностических радиофармацевтических лекарственных препаратов с использованием гибридной молекулярной визуализации в диагностике и лечении эндокринных и онкологических заболеваний в детской и взрослой возрастных группах». Регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 123021000041-6

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Дзейтова Д.С., Трухин А.А., Слещук К.Ю., и др. Сцинтиграфия в диагностике диффузной и узловой патологии щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2019. — Т. 15, № 4. — С. 138–147. [Rumyantsev PO, Degtyarev MV, Dzeytova DS, Trukhin AA, Slashchuk KY, et al. Thyroid scintigraphy in diagnosis of nodular and diffuse thyroid pathology. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(4):138-147. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12240>
2. Ядерная медицина: справочник для персонала отделений, лабораторий и центров ядерной медицины: [учебное пособие] / под общ. ред. В. И. Скворцовой. — 2-е изд., доп. — Москва: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, 2020. — 388 с. [Adernaia meditsina: spravochnik dlia personala otdelenii, laboratorii i tse ntrov iadernoi meditsiny : [uchebnoe posobie] / pod obshch. red. V.I. Skvortsovoi. — 2-e izd., dop. — Moskva: FGBU GNTS FMBTS im. A.I. Burnaziana FMBA Rossii, 2020. — 388 p. (In Russ.)]
3. Hevesy G. The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants. *Biochem J*. 1923;17(4-5):439-45. doi: <https://doi.org/10.1042/bj0170439>
4. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Ядерная медицина и молекулярная визуализация в клинической практике: вчера, сегодня, завтра // *Терапевтический архив*. — 2021. — №93 (4). — С. 357–362. [Sergienko VB, Ansheles AA. Nuclear medicine and molecular imaging in clinical practice: yesterday, today and tomorrow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(4):357-362. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200673>
5. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. — 1112 с.: ил. — (Серия "Национальные руководства") [Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. 2-e izd., pererab. i dop. Moskva: GEOTAR-Media, 2024. 1112 p.: il. (Seria "Natsional'nye rukovodstva") (In Russ.)]
6. Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1996;26(3):155-164. doi: [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(96\)80020-1](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(96)80020-1)
7. Sabouri M, Ahamed S, Asadzadeh A, et al. Thyroidomics: An Automated Pipeline for Segmentation and Classification of Thyroid Pathologies from Scintigraphy Images. *arXiv (Cornell University)*. 2024. doi: <https://doi.org/10.48550/arxiv.2407.10336>
8. Parveen HS, Karthik S, S KM. Neural harmony: revolutionizing thyroid nodule diagnosis with hybrid networks and genetic algorithms. *Computer Methods in Biomechanics & Biomedical Engineering*. 2024;1-18. doi: <https://doi.org/10.1080/10255842.2024.2341969>
9. Eisenberg RL. *Radiology, an illustrated history*. St. Louis. Missouri: Mosby Year Book; 1992
10. Lee Y, Alam MR, Park H, et al. Improved diagnostic accuracy of thyroid fine-needle aspiration cytology with artificial intelligence technology. *Thyroid*. 2024;34(6):723-734. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0384>
11. Xu W, Jia X, Mei Z, et al. Generalizability and diagnostic performance of AI models for thyroid US. *Radiology*. 2023;307(5). doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.221157>
12. Климанов В.А. Физика ядерной медицины. Часть 1. Физический фундамент ядерной медицины, устройство и основные характеристики гамма-камер и коллиматоров  $\gamma$ -излучения, однофотонная эмиссионная томография, реконструкция распределений радионуклидов в организме человека, получение радионуклидов: учебное пособие / В.А. Климанов; НИЯУ МИФИ. — Москва: НИЯУ МИФИ, 2012. — 308 с. [Klimanov V.A. Fizika iadernoi meditsiny. CHast' 1. Fizicheskii fundament iadernoi meditsiny, ustroistvo i osnovnye kharakteristiki gamma-kamer i kollimatorov  $\gamma$ -izlucheniia, odnofotonnaia emissionnaia tomografiia, rekonstruktsiia raspredelenii radionuklidov v organizme cheloveka, poluchenie radionuklidov: uchebnoe posobie / V.A. Klimanov; NIIAU MIFI. — Moskva: NIIAU MIFI, 2012. — 308 p. (In Russ.)]
13. Бочкарев В.В. Прогресс в области получения и производства изотопов / В.В. Бочкарев, Н.Е. Брежнева, Е.Е. Кулиш // *Атомная энергия*. — 1969. — Т. 26. — № 2. — С. 106-114 [Bochkarev VV. Progress v oblasti polucheniia i proizvodstva izotopov / V.V. Bochkarev, N.E. Brezhneva, E.E. Kulish. *Atomnaia energiya*. 1969;26(2):106-114. (In Russ.)]
14. StarGuide™ // <https://www.gehealthcare.com/> URL: [https://www.gehealthcare.com/products/molecular-imaging/starguide?srsltid=AfmBOortjcen0WZuz7m\\_vDf42gZ0XJdxB2hcfx5Wnk04cuwLbtYREPG](https://www.gehealthcare.com/products/molecular-imaging/starguide?srsltid=AfmBOortjcen0WZuz7m_vDf42gZ0XJdxB2hcfx5Wnk04cuwLbtYREPG) (дата обращения: 01.04.2025)

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Харлова Алена Алексеевна, ординатор [Alyona A. Kharlova, resident]; адрес: 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9660-3399>; eLibrary SPIN: 5291-7410; e-mail: [alen.sergeeva@gmail.com](mailto:alen.sergeeva@gmail.com)

Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; eLibrary SPIN: 7725-7831; e-mail: [germed@mail.ru](mailto:germed@mail.ru)

Алешина Екатерина Сергеевна [Yekaterina S. Alyoshina, MD]; e-mail: [gracia008@yandex.ru](mailto:gracia008@yandex.ru)

Слещук Константин Юрьевич, к.м.н. [Konstantin Yu. Slashchuk, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: [slashuk911@gmail.com](mailto:slashuk911@gmail.com)

Серженко Сергей Сергеевич [Sergei S. Serzhenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2326-1396>;

eLibrary SPIN: 4713-8986; e-mail: [vv1ld@yandex.ru](mailto:vv1ld@yandex.ru)

Нижегородова Ксения Сергеевна [Ksenia S. Nizhegorodova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2478-8712>;

eLibrary SPIN: 2913-6514; e-mail: [kznizhegorodova.rndt@gmail.com](mailto:kznizhegorodova.rndt@gmail.com)

Шеремета Марина Сергеевна, д.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>; e-mail: [marina888@yandex.ru](mailto:marina888@yandex.ru)

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

## ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 18.02.2025. Рукопись одобрена: 26.03.2025. Received: 28.02.2025. Accepted: 26.03.2025.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Харлова А.А., Дегтярев М.В., Алешина Е.С., Слещук К.Ю., Серженко С.С., Нижегородова К.С., Шеремета М.С. Радионуклидная диагностика щитовидной железы: 100-летняя история развития // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2024. — Т. 20. — № 4. — С. 20–26. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12817>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Kharlova AA, Degtyarev MV, Alyoshina ES, Slashchuk KYu, Serzhenko SS, Nizhegorodova KS, Sheremeta MS. Radionuclide diagnostics of the thyroid gland: a 100-year history. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(4):20–26. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12817>



