

Гипотиреоз

Зохиддин Абдували угли Насвалиев
zohiddinnasvaliyev1@gmail.com

Мухаммад Шарофиддин угли Журакулов
mjurakulov317@gmail.com

Шерали Бахтиер угли Жураев
jorayevsherali212@gmail.com

Научный руководитель: Гулнора Сиддиковна Тогаева
Самаркандский медицинский университет

Аннотация: Гипотиреоз - распространенное состояние дефицита гормонов щитовидной железы, которое легко диагностируется и поддается лечению, но в тяжелых случаях может привести к летальному исходу, если его не лечить. Определение гипотиреоза основано на статистических эталонных диапазонах соответствующих биохимических параметров и все чаще становится предметом дискуссий. Клинические проявления гипотиреоза варьируются от угрожающих жизни до отсутствия признаков или симптомов. Наиболее распространенными симптомами у взрослых являются усталость, вялость, непереносимость холода, увеличение веса, запор, изменение голоса и сухость кожи, но клинические проявления могут отличаться в зависимости от возраста и пола, а также от других факторов. Стандартным методом лечения является заместительная терапия гормонами щитовидной железы левотироксином. Однако значительная часть пациентов, достигших целевых показателей биохимического лечения, имеют постоянные жалобы. На этом семинаре мы обсудим эпидемиологию, причины и симптомы гипотиреоза; обобщим фактические данные о диагностике, долгосрочном риске, лечении и тактике ведения; и выделим будущие направления исследований.

Ключевые слова: гипотериоз, гормоны, щитовидная железа

Hypothyroidism

Zokhiddin Abduvali oglu Nasvaliev
zohiddinnasvaliyev1@gmail.com

Muhammad Sharofiddin oglu Zhurakulov
mjurakulov317@gmail.com

Sherali Bakhtiyor oglu Zhuraev
jorayevsherali212@gmail.com

Scientific adviser: Gulnora Siddikovna Togaeva
Samarkand Medical University

Abstract: Hypothyroidism is a common thyroid hormone deficiency condition that is easily diagnosed and treated, but in severe cases can be fatal if left untreated. The definition of hypothyroidism is based on statistical reference ranges for relevant biochemical parameters and is increasingly a subject of debate. Clinical manifestations of hypothyroidism range from life-threatening to no signs or symptoms. The most common symptoms in adults are fatigue, lethargy, cold intolerance, weight gain, constipation, voice change, and dry skin, but clinical manifestations may differ by age and gender, as well as other factors. The standard treatment is thyroid hormone replacement therapy with levothyroxine. However, a significant proportion of patients who have reached the targets of biochemical treatment have persistent complaints. In this workshop, we will discuss the epidemiology, causes, and symptoms of hypothyroidism; summarize evidence on diagnosis, long-term risk, treatment, and management; and highlight future research directions.

Keywords: hypothyroidism, hormones, thyroid gland

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИПОТИРЕОЗА

Гипотиреоз относится к распространенному патологическому состоянию, связанному с дефицитом гормонов щитовидной железы. При отсутствии лечения это может привести к серьезным неблагоприятным последствиям для здоровья и, в конечном счете, к смерти. Из-за большого разнообразия клинических проявлений и общего отсутствия специфичности симптомов определение гипотиреоза преимущественно биохимическое. Явный или клинический первичный гипотиреоз определяется как концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) выше контрольного диапазона и концентрация свободного тироксина ниже контрольного диапазона. Легкий или субклинический гипотиреоз, который обычно рассматривается как признак ранней недостаточности щитовидной железы, определяется концентрацией ТТГ выше контрольного диапазона и концентрацией свободного тироксина в пределах нормы. Вопрос о том, следует ли использовать существующие референтные уровни ТТГ и свободного тироксина для определения дисфункции щитовидной железы, является предметом дискуссий. Этот вопрос имеет клиническое значение, поскольку контрольные диапазоны обычно используются в качестве порогового значения для лечения. Замена гормонов щитовидной железы левотироксином является стандартным методом лечения пациентов с гипотиреозом. Однако значительная часть пациентов, получавших

левотироксин, имеют постоянные жалобы, несмотря на достижение целевых показателей биохимической терапии, что вызвало вопрос о том, является ли лечение левотироксином достаточным для всех пациентов или могут быть применены альтернативные методы лечения (например, комбинация с препаратами левотиронина).

Эпидемиология

Распространенность и факторы риска

Распространенность явного гипотиреоза среди населения в целом колеблется от 0-3% до 3-7% в США и от 0-2% до 5-3% в Европе, 4-8 в зависимости от используемого определения. Метаанализ исследований, проведенных в девяти европейских странах, показал, что распространенность недиагностированного гипотиреоза, включая как явные, так и легкие случаи, составляет около 5%. Различия в йодном статусе влияют на распространенность гипотиреоза, который чаще встречается как в популяциях с относительно высоким потреблением йода, так и в популяциях с тяжелым йододефицитом. Гипотиреоз чаще встречается у женщин, у пожилых людей (старше 65 лет) и у белых людей, хотя данные об этнических различиях скудны. Гипотиреоз чаще встречается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как диабет 1 типа, аутоиммунная атрофия желудка и целиакия, и может возникать как часть множественных аутоиммунных эндокринопатий. Люди с синдромом Даунса или Тернера имеют повышенный риск развития гипотиреоза. Напротив, курение табака и умеренное потребление алкоголя связаны со снижением риска развития гипотиреоза.

Причины

Гипотиреоз можно классифицировать как первичный (из-за дефицита гормонов щитовидной железы), вторичный (из-за дефицита ТТГ), третичный (из-за дефицита тиреотропин-рилизинг-гормона) и периферический (внетиреоидный; панель). Центральный гипотиреоз (включая как вторичный, так и третичный) и периферический гипотиреоз встречаются редко и составляют менее 1% случаев.

Первичный гипотиреоз

В районах с достаточным количеством йода наиболее распространенной причиной гипотиреоза является хронический аутоиммунный тиреоидит (также известный как болезнь Хашимото). Высокие концентрации антитиреоидных антител (преимущественно антител к пероксидазе щитовидной железы и антител к тиреоглобулину) присутствуют у большинства пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Повышенные концентрации антител к пероксидазе щитовидной железы также обнаруживаются примерно у 11% населения в целом. У пациентов с субклиническим гипотиреозом измерение

антител к тиреоидной пероксидазе помогает предсказать прогрессирование до явного заболевания. Точные механизмы, лежащие в основе аутоиммунного тиреоидита, неизвестны, но в этом участвуют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Более высокий показатель генетического риска, рассчитанный с использованием пяти генетических вариантов антител к пероксидазе щитовидной железы, выявленных в ходе общегеномных ассоциативных исследований, показал градуированную связь с более высокими концентрациями ТТГ и клиническим гипотиреозом. У курильщиков концентрация антител к тиреоидной пероксидазе ниже, чем у некурящих, и частота аутоиммунного тиреоидита возрастает после прекращения курения. Другими факторами окружающей среды, влияющими на аутоиммунный тиреоидит, являются дефицит витамина D и селена, а также умеренное потребление алкоголя. Гипотиреоз часто развивается после лечения радиоактивным йодом, после гемитиреоидэктомии, а также после облучения шеи или хирургического вмешательства для лечения рака. В долгосрочной перспективе примерно у 80% пациентов с болезнью Грейвса, получающих лечение радиоактивным йодом, разовьется гипотиреоз, даже при использовании низких доз. Сообщается, что гипотиреоз встречается у 55% пациентов, получавших лечение от токсического узлового зоба⁴⁰, и примерно у 8% пациентов, получавших лечение от одиночных токсических узлов. В метаанализе⁴³ из 32 исследований у 20% пациентов развился гипотиреоз после гемитиреоидэктомии. Другие причины первичного гипотиреоза включают переходящий тиреоидит и инфильтративное заболевание.

Центральный гипотиреоз

Центральный гипотиреоз встречается редко и одинаково поражает представителей обоих полов. Это чаще связано с нарушениями функции гипофиза, чем гипоталамуса, но часто включает и то, и другое. Биохимически центральный гипотиреоз определяется низкой концентрацией ТТГ или близкой к норме и непропорционально низкой концентрацией свободного тироксина. Иногда концентрация ТТГ незначительно повышается, вероятно, из-за снижения биологической активности. Более половины случаев центрального гипотиреоза вызваны аденомами гипофиза. Другие причины центрального гипотиреоза включают дисфункцию гипофиза или гипоталамуса вследствие травмы головы, апоплексии гипофиза, синдрома Шихана, хирургического вмешательства, лучевой терапии, генетических и инфильтративных заболеваний. Известно, что несколько лекарственных препаратов влияют на систему гипоталамо-гипофизарно-щитовидная железа.

Периферический гипотиреоз

Чахоточный гипотиреоз вызван аномальной экспрессией фермента дейодиназы-3 (который инактивирует гормон щитовидной железы) в опухолевых тканях. Хотя такая сверхэкспрессия встречается очень редко, она может вызвать тяжелый гипотиреоз. Повышенная концентрация дейодиназы 3 впервые была описана у новорожденного с инфантильным гемангиоматозом печени, но может также наблюдаться у пациентов с сосудистыми и фиброзными опухолями и стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. Пациенты с редкими генетическими синдромами, приводящими к снижению чувствительности к тиреоидным гормонам (панель), обычно имеют нормальную концентрацию ТТГ, но также могут иметь тканеспецифический гипотиреоз.

Клиническая картина и последствия

Микседема, кома и тяжелый гипотиреоз

Клинические проявления гипотиреоза варьируются от угрожающих жизни - в случае микседематозной комы - до отсутствия каких-либо признаков или симптомов. Микседематозная кома, которая была впервые описана в конце 1900-х годов как результат длительного нелеченного и тяжелого гипотиреоза, стала редким заболеванием. Тем не менее, поскольку течение заболевания поразительное, а смертность составляет 40%, несмотря на лечение, раннее распознавание имеет жизненно важное значение. Микседематозная кома приводит к изменению психического статуса, гипотермии, прогрессирующей летаргии и брадикардии и в конечном итоге может привести к синдрому полиорганной дисфункции и смерти. Поэтому крайне важно раннее начало терапии гормонами щитовидной железы и другими поддерживающими мерами. Хотя и очень редко, тяжелый первичный гипотиреоз может привести к гиперплазии гипофиза с сопутствующей патологией гипофиза (например, вторичной недостаточностью надпочечников) и симптомами (например, аменореей).

Признаки и симптомы

Наиболее распространенными симптомами гипотиреоза у взрослых являются усталость, вялость, непереносимость холода, увеличение веса, запор, изменение голоса и сухость кожи, но клиническая картина может включать в себя широкий спектр симптомов, которые различаются в зависимости от возраста, пола и времени между появлением и постановкой диагноза. Симптомы для диагностики гипотиреоза неспецифичны, особенно у пожилых пациентов, у которых наблюдается меньше классических признаков и симптомов, чем у молодых людей. Увеличение тяжести симптомов может свидетельствовать о гипотиреозе, поскольку изменение семи или более симптомов за последний год увеличивает вероятность развития гипотиреоза.

Однако в исследовании "случай-контроль" ни один из 34 симптомов, связанных с гипотиреозом, не мог быть использован для идентификации пациентов с гипотиреозом. Кроме того, 15% пациентов с аутоиммунным гипотиреозом протекают бессимптомно или сообщают только об одном симптоме, связанном с гипотиреозом, в то время как у 70% пациентов контрольной группы с эутиреозом есть одна или несколько жалоб, связанных с щитовидной железой.

Таблица 1

Клиническая картина и последствия гипотиреоза

	Презентация	Признаки и последствия
Общий обмен веществ	Увеличение веса, непереносимость холода, усталость	Увеличение индекса массы тела, низкий уровень метаболизма, микседема*, гипотермия*
Сердечно-сосудистый	Усталость при физической нагрузке, одышка	Дислипидемия, брадикардия, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия или увеличение толщины интимы-медиа*, диастолическая дисфункция*, перикардиальный выпот*, гипергомоцистеинемия*, ЧЭС электрокардиограммы*
Нейросенсорная	Охриплость голоса, ухудшение вкуса, зрения или слуха	Невропатия, кохлеарная дисфункция, снижение обонятельной и вкусовой чувствительности
Неврологические и психиатрические	Нарушение памяти, парестезии, ухудшение настроения	Нарушение когнитивных функций, замедленное расслабление сухожильных рефлексов, депрессия*, слабоумие*, атаксия*, синдром запястного канала и другие синдромы защемления нервов*, микседематозная кома*
Желудочно-кишечный	Запор	Снижение перистальтики пищевода, неалкогольная жировая болезнь печени*, асцит (очень редко)
Эндокринологический	Бесплодие и субфертильность, нарушение менструального цикла, галакторея	Зоб, нарушение регуляции метаболизма глюкозы, бесплодие, сексуальная дисфункция, повышенный уровень пролактина, гиперплазия гипофиза*
Скелетно-мышечный	Мышечная слабость, мышечные спазмы, артралгия	Повышение уровня креатинфосфокиназы, синдром Хоффмана*, остеопоротический перелом* (наиболее вероятно, вызванный чрезмерным лечением)
Гемостаз и гематологические	Кровотечение, усталость	Mild anaemia, acquired von Willebrand disease*, decreased protein C and S*, increased red cell distribution width*, increased mean platelet volume*
Кожа и волосы	Сухость кожи, выпадение волос	Грубая кожа, выпадение боковых бровей*, желтые ладони рук*, очаговая алопеция*
Электролиты и функция почек	Ухудшение функции почек	Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, гипонатриемия*

Гипотиреоз имеет клинические последствия, связанные почти со всеми основными органами (таблица 1), но наиболее тщательно изучена сердечно-сосудистая система. Гипотиреоз приводит к повышению сосудистого сопротивления, снижению сердечного выброса, снижению функции левого желудочка и изменениям ряда других маркеров сократительной способности сердечно-сосудистой системы. Повреждения миокарда и перикардиальный выпот чаще встречаются у пациентов с гипотиреозом, чем в контрольной группе с эутиреозом.⁵⁸ Кроме того, пациенты с гипотиреозом имеют более

высокую распространенность сердечно-сосудистых факторов риска и часто имеют признаки метаболического синдрома, включая гипертонию, увеличение окружности талии и дислипидемию.⁵⁹ Гипотиреоз также повышает концентрацию общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и гомоцистеина. У пациентов с острым гипотиреозом в контексте лечения рака щитовидной железы наблюдается снижение настроения и качества жизни. Гипотиреоз считается причиной обратимой деменции; однако неясно, как часто это происходит и у какой доли пациентов деменция действительно обратима. Другие проявления включают нейросенсорные, скелетно-мышечные и желудочно-кишечные признаки и симптомы (таблица 1). Из-за плеiotропных эффектов гормонов щитовидной железы гипотиреоз также может влиять на течение других заболеваний. Например, непереносимость статинов более распространена у лиц с гипотиреозом, чем у контрольной группы без гипотиреоза. Гипотиреоз также был связан с неалкогольной жировой болезнью печени, смертностью от рака, артритом, дисфункцией почек и диабетом; однако в большинстве случаев причинно-следственная связь предполагается, но не доказана.

Диагноз

Первичный гипотиреоз определяется концентрацией ТТГ выше референтного диапазона (наиболее часто используется 0-4-4-0 мМЕ/л) и концентрацией свободного тироксина ниже референтного диапазона, что зависит от типа используемого анализа и изучаемой популяции. Кроме того, пациенты могут распознать предыдущие симптомы только после начала лечения левотироксином. Диагностика и лечение первичного гипотиреоза ТТГ=триоидстимулирующий гормон. ТТГ имеет циркадные колебания, с более высокими концентрациями ближе к вечеру. У пациентов с тяжелым гипотиреозом наблюдается нарушение секреции ТТГ. Также были описаны сезонные колебания, при которых концентрация ТТГ зимой и весной была выше, чем осенью и летом. Не существует показаний для рутинного измерения общего содержания трийодтиронина, общего тироксина или свободного трийодтиронина. Измерение уровня антител к пероксидазе щитовидной железы не является строго необходимым для диагностики гипотиреоза, но полезно для подтверждения диагноза аутоиммунного первичного гипотиреоза. Гипотиреоз часто характеризуется гипоэхогенным рисунком при ультразвуковом исследовании щитовидной железы, даже при отсутствии повышенных концентраций антител к тиреоидной пероксидазе. Однако при отсутствии дополнительных клинических показаний, таких как аномальная пальпация щитовидной железы, ультразвуковое исследование не требуется.

Состояния, которые мешают диагностике

Несколько состояний могут повлиять на лабораторные измерения анализируемых веществ щитовидной железы. Вмешательство следует подозревать, когда результаты тестов функции щитовидной железы не соответствуют клинической картине. Человеческие антитела к животным в сыворотке крови пациента могут вызывать ложно высокие концентрации ТТГ и могут препятствовать проведению анализов на платформе диализа с равновесным содержанием свободного тироксина. Гепарин, включая низкомолекулярный гепарин, может привести к ложно повышенным концентрациям свободного тироксина. Высокое потребление биотина, популярной добавки, отпускаемой без рецепта, может повлиять на анализ гормонов на основе биотина, что приведет к ложным результатам тестов функции щитовидной железы.

Лечение

Монотерапия левотироксином в твердом виде, принимаемая натошак, является методом выбора. Наличие клинических признаков гипотиреоза с биохимическим подтверждением явного гипотиреоза является показанием к началу лечения. Не существует никаких оснований для отказа от назначения генерических препаратов, но переключение между препаратами левотироксина у пациентов со стабильным состоянием не рекомендуется. Оптимальная суточная доза при явном гипотиреозе составляет 1,5-1,8 мкг на кг массы тела. У пациентов с ишемической болезнью сердца начальная доза, как правило, составляет 12,5-25,0 мкг в день и должна постепенно увеличиваться в зависимости от симптомов и концентрации ТТГ. Этому режиму часто отдают предпочтение пожилые люди, особенно пациенты со многими сопутствующими заболеваниями. Более молодым пациентам без сопутствующих заболеваний обычно можно назначать полную дозу с самого начала при надлежащем наблюдении, чтобы избежать чрезмерного лечения. После начала терапии измерение уровня ТТГ повторяют через 4-12 недель, затем каждые 6 месяцев и, после стабилизации, ежегодно. Следует вносить коррективы в соответствии с результатами лабораторных исследований, имея в виду, что у некоторых пациентов (например, у пациентов с низкой массой тела или пожилых пациентов) небольшие изменения дозы могут оказать существенное влияние на концентрацию ТТГ в сыворотке крови. Клиническое значение низких концентраций трийодтиронина у некоторых пациентов, несмотря на достижение нормальных концентраций ТТГ, неизвестно. Рутинное измерение уровня трийодтиронина не следует использовать для оценки эффективности лечения.

Цели лечения

Цели лечения включают нормализацию концентрации ТТГ и устранение физических и психических жалоб, избегая при этом недостаточного или чрезмерного лечения.¹⁰¹ Тем не менее, по оценкам, 35-60% пациентов, получающих левотироксин, не достигают целевого уровня ТТГ (либо при чрезмерном, либо при недостаточном лечении). Результаты ретроспективного когортного исследования в Великобритании¹⁰⁹ показали, что после 5 лет терапии левотироксином почти у 6% пациентов концентрация ТТГ ниже 0-1 мМЕ/л и более чем у 10% концентрация ТТГ выше 10-0 мМЕ/л. Чрезмерное лечение (например, ятрогенный субклинический или явный гипертиреоз) может иметь пагубные последствия для здоровья, такие как фибрилляция предсердий и остеопороз, и его всегда следует избегать, особенно у пожилых людей и женщин в постменопаузе. Недостаточное лечение (т.е. стойкий дефицит гормонов щитовидной железы) может привести к повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний и стойким признакам и симптомам. Цели лечения центрального гипотиреоза отличаются от первичного гипотиреоза, поскольку клиницисты не могут полагаться на так называемую рефлекторную стратегию ТТГ.

Вывод

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в выявлении причин, знании клинических последствий, диагностике и лечении гипотиреоза, остается несколько вопросов без ответа, особенно касающихся диагностики и лечения.

Было выявлено много факторов риска аномальных концентраций ТТГ, свободного тироксина и заболеваний щитовидной железы, но объяснена лишь небольшая часть вариабельности. Поэтому важно выявить факторы риска. Все больше данных свидетельствует о том, что химические вещества, разрушающие эндокринную систему, могут быть случайными факторами развития эндокринных заболеваний. Воздействие химических веществ, разрушающих щитовидную железу, может происходить из самых разных источников - от окружающей среды (например, антипирены) до пищевых продуктов (например, упаковочный материал для пищевых продуктов). Чтобы ответить на эти вопросы в рамках совместных усилий, был сделан трансатлантический призыв к действию. Диагноз гипотиреоза в настоящее время основывается на статистически определенных референтных значениях ТТГ и свободного тироксина, которые не учитывают, подвержены ли пациенты риску развития заболевания. Из-за произвольного характера пороговых значений, определяющих легкий и явный гипотиреоз, была предложена альтернативная система оценки, основанная на тестах функции щитовидной железы. Произвольный характер этих ограничений был также отмечен Целевой группой профилактической службы США ⁸³ как один из важных факторов,

препятствующих принятию решений о скрининге дисфункции щитовидной железы у бессимптомных пациентов. Эти ограничения также влияют на решения о лечении бессимптомных пациентов с гипотиреозом. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, какие неблагоприятные явления со здоровьем возникают после длительной дисфункции щитовидной железы. Кроме того, необходимо установить, какие концентрации ТТГ и свободного тироксина сопровождаются повышенным риском заболевания. Монотерапия левотироксином является стандартным методом лечения гипотиреоза. Однако существует несколько нерешенных вопросов, касающихся пациентов, которые находятся под хорошим биохимическим контролем, но не удовлетворены результатами своего лечения. В будущих исследованиях следует рассмотреть вопрос о том, могут ли альтернативные схемы лечения обеспечить решение по крайней мере для части пациентов с остаточными симптомами. Области исследований, наиболее остро нуждающиеся в прогрессе, включают: выявление причин стойких симптомов у пациентов с хорошо контролируемыми биохимическими показателями, оценку того, приводит ли более адекватная доза (например, адаптированная к трийодтирону в сыворотке крови пациента или к собственному конкретному показателю ТТГ пациента) к более удовлетворительным результатам, исследование того, дают ли новые лекарственные формы более удовлетворительные результаты. (например, лиотиронин с замедленным высвобождением) или увеличение частоты приема комбинированной терапии левотироксин-лиотиронин (например, лиотиронин три раза в день) может улучшить симптомы пациента, а также выявить подгруппы пациентов, которым может быть полезна терапия, отличная от монотерапии левотироксином (например, путем выявления дополнительных генетических полиморфизмов, которые могли бы предоставить информацию об индивидуальном состоянии пациента). уставка щитовидной железы). Такую информацию могли бы предоставить общегеномные ассоциативные исследования, включающие большое число индивидуумов с подробным генотипированием.

Использованная литература

1. Toshpulatova N. Togaeva G. Narbaev A. Iodine deficiency disorders and conditions are one of the main issues the world of medicine is facing. Достижения науки и образования. Monthly scientific and methodological journal. №3 (44). 2019.
2. NG Shukhratovna, TG Siddiqovna, DA Davranovna. //Analysis of the thyroid status of pregnant women in the iodine-deficient region. //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research 4/N01. Pag-74-78/ 2022

3. Г.Ш Негматова., Г.С Тогаева., А.Д Давранова.//Особенности аутоиммунный тиреоидит в условиях йодного дефицитного региона // Scientific progress, том 3 (1) стр 356-359. 2022

4. Togaeva Gulnora Siddikovna, & Abduganiyeva Malika Bekzod kizi. FEATURES OF THYROID GLAND FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. World Bulletin of Public Health, 19, 112-113. Retrieved from (2023).

5. TG Siddikovna, NG Shukhratovna, S Sarvinoz, I Latofat THYROTOXICOSIS SYNDROME - International Conference on Research Identity, Value and Ethics, 50-53. 2022

6. Davranova A. (2022). QALQONSIMON BEZ PATOLOGIIYASI BO'LGAN O'SMIR QIZLARDA HAYZ DAVRINING BUZILISHINI O'ZIGA XOSLIGI. Евразийский журнал медицинских и естественных наук, 2(8), 113–115.

7. Karimova N.A. Davranova A.D. Features of menstrual irregularities in adolescent girls with thyroid pathology. Trends and prospects for the development of science and education in the context of globalization. Pereyaslav-Khmelnitsky. Ukraine. 27 version 2019. Release 46.537-540.

8. Karimova N.A. Davranova A.D. Bakhronov S.D. Features of the pathology of the reproductive system in girls in the iododicitis region. P. 112-114. Re-health. Andijon 2020. Issue 4.