

Гипотиреоз: от диагностики к успеху терапии

Е.В. Бирюкова✉, А.Д. Абрамова

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Гипотиреоз является одним из частых нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ). В статье отражаются вопросы эпидемиологии, классификации гипотиреоза. Причины возникновения гипотиреоза могут быть различными. Дефицит гормонов ЩЖ приводит к нарушению работы множества органов и систем, что проявляется многочисленными симптомами, которые могут быть неспецифическими и имитировать другие заболевания. Недиагностированный гипотиреоз является фактором риска прогрессирования уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. Частота встречаемости этой патологии ЩЖ определяется полом и возрастом больных. Рассматриваются основные причины первичного и вторичного гипотиреозов. Самая частая причина первичного гипотиреоза – аутоиммунный тиреоидит, который может развиваться как отдельно, так и одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями, в рамках полигланулярного синдрома. К причинам развития гипотиреоза относят хирургическое лечение патологии ЩЖ и ее абляцию. При деструктивных тиреоидитах (послеродовом и иных) может развиваться транзиторный гипотиреоз. Обсуждаются вопросы тиреоидной недостаточности, развившейся в виде неблагоприятной побочной реакции при использовании ряда лекарственных средств. Описывается клиническая симптоматика гипотиреоза. Тяжесть клинических проявлений определяется выраженностью дефицита тиреоидных гормонов. Первичный гипотиреоз по степени тяжести классифицируется на субклинический и манифестный. Существенных клинических отличий между выраженными формами первичного и вторичного гипотиреозов нет. Вторичный гипотиреоз может сочетаться с другими проявлениями гипоталамо-гипофизарных нарушений. Обсуждаются сложности диагностики гипотиреоза, который может протекать под «маской» другого заболевания. Окончательный диагноз уточняется рядом лабораторных и инструментальных исследований. Для субклинического гипотиреоза характерно повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне свободного тироксина (свТ4), для манифестного гипотиреоза – повышение концентрации ТТГ и снижение концентрации свТ4. При вторичном гипотиреозе отмечается снижение концентрации ТТГ и свТ4. Для лечения гипотиреоза любой этиологии используется заместительная терапия левотироксином натрия (L-T4).

Ключевые слова: гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, тиреотропный гормон, тиреоидные гормоны, медикаментозно-индуцированный гипотиреоз, заместительная терапия, левотироксин натрия

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Абрамова А.Д. Гипотиреоз: от диагностики к успеху терапии. Consilium Medicum. 2025;27(4):210–217. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203294

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Hypothyroidism: From diagnosis to therapy success. A review

Elena V. Biryukova✉, Arina D. Abramova

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Hypothyroidism is one of the most common thyroid gland disorders. The article addresses the epidemiology and classification of hypothyroidism. Hypothyroidism can have different etiologies. Deficiency of thyroid hormones leads to dysfunction of many organs and systems, manifested by numerous symptoms that can be nonspecific and mimic other diseases. Undiagnosed hypothyroidism is a risk factor for the progression of pre-existing cardiovascular diseases. The prevalence of hypothyroidism is related to the sex and age of patients. The article discusses the main causes of primary and secondary hypothyroidism. The most common cause of primary hypothyroidism is autoimmune thyroiditis, which can develop both independently or associated with other autoimmune conditions as part of the polyglandular syndrome. The causes of hypothyroidism include thyroid surgery and ablation. Transient hypothyroidism may develop in patients with destructive thyroiditis (postpartum, etc.). Thyroid insufficiency as an adverse reaction related to some drugs is discussed. The article describes the clinical symptoms of hypothyroidism. The severity of thyroid hormone deficiency determines the severity of clinical manifestations. Primary hypothyroidism is classified by severity into subclinical and manifest hypothyroidism. There are no significant clinical differences between severe primary and secondary hypothyroidism. Secondary hypothyroidism may be associated with other manifestations of hypothalamic-pituitary disorders. The challenges of diagnosing hypothyroidism, which can simulate another disease, are discussed. The final diagnosis is confirmed by several laboratory and instrumental tests. Subclinical hypothyroidism is characterized by an increase in thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration with a normal level of free thyroxine (fT4). Manifest hypothyroidism presents with an increase in the TSH and a decrease in fT4. In secondary hypothyroidism, TSH and fT4 levels decrease. Levothyroxine sodium (L-T4) replacement therapy is used to treat hypothyroidism of any etiology.

Keywords: hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, drug-induced hypothyroidism, replacement therapy, levothyroxine sodium

For citation: Biryukova EV, Abramova AD. Hypothyroidism: From diagnosis to therapy success. A review. Consilium Medicum. 2025;27(4):210–217. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203294

Введение

Гипотиреоз является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний эндокринной системы. Необратимый дефицит тиреоидных гормонов (ТГ) требует пожизненной заместительной терапии. Гипотиреоз – клинический синдром, который обусловлен гипофункцией щитовидной железы (ЩЖ) разной этиологии и характеризуется

сниженной концентрацией ТГ в сыворотке крови [1, 2]. Несвоевременная диагностика и отсрочка лечения тиреоидной недостаточности могут привести к снижению работоспособности, значительному ухудшению качества жизни пациентов практически по всем параметрам, а также серьезным неблагоприятным последствиям, нарушающим полноценное функционирование многих органов и систем.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бирюкова Елена Валерьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: lena@obsudim.ru; SPIN-код: 3700-9150

Абрамова Арина Дмитриевна – клин. ординатор каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

✉ **Elena V. Biryukova** – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123

Arina D. Abramova – Clinical Resident, Russian University of Medicine. ORCID: 0009-0008-3805-2603

Это объясняется тем, что гормоны ЩЖ играют первостепенную роль в регулировании метаболизма и обеспечении нормальной работы всех органов и систем организма. Особенно уязвимой к неблагоприятным последствиям оказывается сердечно-сосудистая система. В крайних случаях задержка в лечении может закончиться летальным исходом при отсутствии необходимой терапии [2, 3]. В связи с этим необходимо хорошо разбираться в причинах, симптомах, методах диагностики и лечении гипотиреоза.

С момента первого описания гипотиреоза В. Галлом в 1873 г. [Цит. по: 4] причины, клиническая картина и диагностика тиреоидной недостаточности были тщательно изучены. Однако гипотиреоз характеризуется медленным развитием, в результате чего его клинические признаки могут оставаться незамеченными в течение длительного времени. Особенно это касается лиц пожилого возраста, поскольку симптомы, такие как повышенная утомляемость, зябкость, медлительность, слабость, встречаются довольно часто и не всегда свидетельствуют о наличии гипотиреоза [2, 5].

Интересно, что гипотиреоз стал первым эндокринным заболеванием, при котором начали использовать заместительную терапию. Хотя принципы заместительной терапии при гипотиреозе общеизвестны, у 10–15% пациентов, принимающих левотироксин натрия (синтетический левовращающийся изомер тироксина, L-T₄), наблюдаются персистирование симптомов и неудовлетворенность проводимой терапией [2, 6, 7]. У части (25–40%) пациентов, длительно принимающих L-T₄, концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови может быть вне референсного диапазона. Нередко эта проблема решается путем увеличения суточной дозы препарата, но такая мера не всегда оправдана [2, 5, 8]. Причины подобных ситуаций требуют тщательного анализа и могут быть связаны как непосредственно с гипотиреозом, так и с другими факторами. К ним относятся неправильный прием препарата, низкая приверженность пациента лечению, прием других лекарственных препаратов, сопутствующая патология, особенно желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), психологическое состояние пациента. Недооценка этих факторов может привести к назначению избыточной дозы препарата, что несет определенные риски [4, 8, 9].

Распространенность гипотиреоза составляет примерно 5–7%, а ежегодная заболеваемость им среди взрослого населения – примерно 250 на 100 тыс. человек. Риск развития гипотиреоза увеличивается с возрастом [10–13]. С учетом субклинических форм распространенность может достигать до 14,6% случаев среди лиц старше 60 лет, особенно у женщин [14, 15].

Классификация гипотиреоза, причины его возникновения

Основной формой является первичный гипотиреоз (99%), который возникает в результате патологического процесса в самой ЩЖ. Наиболее часто гипотиреоз развивается вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ), который более распространен в регионах с достаточным йодным обеспечением, а также медицинских вмешательств [2, 15–18]. Хронический АИТ, известный также как болезнь Хашимото, или лимфоцитарный тиреоидит, представляет собой хроническое воспалительное заболевание ЩЖ аутоиммунного генеза. В результате прогрессирующей лимфоидной инфильтрации происходит постепенная деструкция паренхимы ЩЖ – процесс, который может затягиваться на годы, а иногда и на всю жизнь. При этом у пациентов долгое время сохраняется нормальная функция ЩЖ (эутиреоз).

По мере развития аутоиммунного процесса усиливается лимфоидная инфильтрация ЩЖ, что ведет к прогрессирующему разрушению фолликулярного эпителия и снижению биосинтеза ТГ. Уровень ТТГ возрастает, что приводит к ги-

перстимуляции ЩЖ, благодаря чему возможно поддержание нормального уровня продукции тироксина (Т₄) – фаза субклинического гипотиреоза. В дальнейшем наблюдается значительная потеря функционирующих тиреоцитов, что приводит к уменьшению концентрации Т₄ и манифестному гипотиреозу [5, 18]. Оценить распространенность АИТ достаточно сложно, поскольку в эутиреоидной фазе он не имеет точных диагностических критериев. К диагностическим критериям АИТ относятся первичный гипотиреоз (манифестный/стойкий субклинический), обнаружение антител к тиреоидпероксидазе (ТПО) и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии [16, 18]. Аутоиммунная патология ЩЖ может развиваться как отдельно, так и одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями (сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным гастритом, целиакией). Лица с синдромами Дауна или Тернера имеют повышенный риск развития гипотиреоза [2, 17].

Необратимая утрата функции ЩЖ обусловлена тиреоидэктомией. После гемитиреоидэктомии частота встречаемости гипотиреоза составляет от 5 до 40%. Вероятность развития этого состояния увеличивается со временем после операции. Показано, что у 67–90% больных тиреоидная недостаточность наблюдается через 12 мес после операции [19, 20].

Другие причины гипотиреоза – терапия радиоактивным йодом и внешнее облучение области головы и шеи при лучевой терапии злокачественных новообразований [2, 20, 21]. Пострадиационный гипотиреоз может развиваться в отдаленные сроки (через 6–7 лет) после облучения, что требует соответствующей оценки функции ЩЖ в динамике. В этих случаях гипотиреоз может возникать при значительно меньших дозах (9,0–15,0 Гр) облучения ЩЖ, нежели чем при применении радиоактивного йода с лечебной целью (35–40 Гр) [21]. Наиболее частым осложнением химиолучевой терапии является гипотиреоз. Данные по его распространенности сильно различаются в зависимости от таких факторов, как возраст и пол больных, тип опухоли, объем терапевтического вмешательства. Распространенность гипотиреоза после лучевой терапии области головы и шеи варьирует от 6 до 65%, а после химио- и комбинированной терапии – от 2 до 82% в зависимости от вида применяемого лечения [22].

Другими причинами первичного гипотиреоза являются тиреоидиты (подострый, послеродовой, «безболевого»), как правило, с транзиторным характером нарушения функции ЩЖ, и тяжелый йодный дефицит [2, 18].

Вторичный гипотиреоз, обусловленный недостаточностью секреции ТТГ аденогипофизом или тиролиберина гипоталамусом, встречается реже, чем первичный. В отличие от первичного гипотиреоза эта форма диагностируется с одинаковой частотой у представителей обоих полов [2, 5, 23]. Основными причинами этой формы заболевания являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области (более 1/2 случаев вызваны аденомами гипофиза), состояния после оперативного и лучевого воздействия на гипоталамо-гипофизарную область [2, 24]. После лучевой терапии опухолей головного мозга центральный гипотиреоз развивается в 65% случаев, в том числе и спустя годы после проведенного лечения. Отсроченное, спустя годы, развитие недостаточности ТТГ является одной из причин недооценки распространенности вторичного гипотиреоза. В ряде случаев вторичный гипотиреоз может быть проявлением гипофизарной недостаточности и сопровождаться симптоматикой, обусловленной дефицитом других тропных гормонов гипофиза [2, 10].

Важно помнить о потенциальном риске нарушения функции ЩЖ при применении определенных лекарственных препаратов [2, 24–28]. По мнению L. Rizzo и соавт., патологические механизмы, приводящие к медикаментозному гипотиреозу, можно обобщить следующим образом [29]:

Таблица 1. Основные йодсодержащие лекарственные препараты

Группа препарата	Препарат	Содержание йода
Антиаритмические	Амиодарон	75 мг/таблетка
Рентгеноконтрастные йодсодержащие	Йогексол	350 мг/мл
	Другие рентгеноконтрастные йодсодержащие средства для внутривенного введения	140–380 мг/мл
Антисептические	Люголь	6–8 мг/капля
Применяемые в косметологии: антицеллюлитные средства	Целласене	240 мг/капсула

- ингибирование синтеза и/или высвобождения ТГ;
- иммуноопосредованные механизмы;
- медикаментозный тиреоидит;
- смешанные механизмы (сочетание нескольких механизмов, в частности ингибирование тирозинкиназы);
- ингибирование синтеза ТТГ.

В норме воздействие фармакологических доз йода обычно приводит к небольшому кратковременному снижению уровня ТГ (эффект Вольфа–Чайкова). У пациентов с исходно пониженным тиреоидным резервом (АИТ) на фоне применения йодсодержащих препаратов нарушается адаптационный механизм ауторегуляции, что может приводить к развитию гипотиреоза (табл. 1).

К предрасполагающим факторам йодиндуцированного гипотиреоза относят АИТ, предшествующую гемитиреоидэктомии по поводу узлового зоба, наличие в анамнезе послеродового/подострого тиреоидита, медикаментозного тиреоидита, хронической болезни почек [26, 30]. На фоне применения рентгеноконтрастных йодсодержащих средств у 20% пациентов может наблюдаться транзиторное нарушение функции ЩЖ (гипотиреоз, тиреотоксикоз). В связи с этим рекомендуется исключить патологию ЩЖ до назначения рентгеноконтрастных исследований, особенно у детей, пожилых людей и пациентов с хронической болезнью почек [29, 31, 32].

Примерно у 14% пациентов, лечившихся амиодароном, развивается гипотиреоз. Амиодарониндуцированный гипотиреоз (АИГ) обычно наблюдается в течение первых 6–18 мес лечения, чаще у женщин, лиц пожилого возраста в районах с достаточным йодным обеспечением [27, 29, 31]. Развитие АИГ не приводит к утрате антиаритмической эффективности амиодарона и не является показанием к его отмене. Наличие антител к ТПО увеличивает риск развития АИГ у пациентов с АИТ. Развитие гипотиреоза чаще связывают с индукцией и прогрессированием АИТ, кроме того, снижение функции ЩЖ может быть обусловлено длительной блокадой органификации на фоне высокой концентрации интратиреоидного йода. После отмены амиодарона (из-за отсутствия результатов по сердечно-сосудистым эффектам препарата) нормальная функция ЩЖ обычно восстанавливается в течение 2–4 мес в 60% случаев, в остальных 40% гипотиреоз может сохраняться еще 5–8 мес [33].

Одним из распространенных побочных эффектов препаратов α -интерферона является тиреоидит, наблюдаемый в 20–40% случаев, из которых в 5–20% развивается дисфункция ЩЖ [29, 34]. Точные механизмы, посредством которых препараты α -интерферона индуцируют дисфункцию ЩЖ, до сих пор не ясны. Высказано предположение о рекрутировании иммунных клеток (естественных киллеров), способных повреждать ЩЖ или даже оказывать прямое цитотоксическое действие. Обсуждается вклад иммунных механизмов и фактора ишемии на фоне угнетения анги-

огенеза посредством блокирования рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), что также отмечено при лечении ингибиторами тирозинкиназы. Изменения тиреоидной функции (чаще у лиц женского пола), могут возникнуть на любом этапе лечения препаратами α -интерферона, даже в течение 6 мес после его прекращения, что говорит о необходимости оценки функционального состояния ЩЖ в динамике [26, 29].

В результате успехов в области молекулярной биологии и иммуноонкологии созданы эффективные лекарственные средства, способные воздействовать на сложные иммунные механизмы и улучшать прогноз некоторых онкологических заболеваний. Вместе с тем терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа ассоциирована с нежелательными эффектами, обусловленными неспецифической активацией иммунной системы [2, 22, 35]. Вовлечение иммуноопосредованных механизмов может привести к нарушению работы оси «гипоталамус – гипофиз – ЩЖ» системы, что чаще всего проявляется в виде дисфункции ЩЖ и гипофизита. Эти последствия имеют непредсказуемый характер и требуют внимательной интерпретации возникающих изменений, включая дифференциальную диагностику между первичным и вторичным гипотиреозом. Подобные нежелательные эффекты в значительной степени связаны с проводимой противоопухолевой терапией определенной группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Гипофизит чаще выявляется при использовании анти-CTLA-4-моноклональных антител (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4): ипилимумаба, тремелиумаба, а дисфункция ЩЖ – при назначении анти-PD-1-моноклональных антител (programmed cell death protein 1 – белка запрограммированной гибели клеток 1): ниволумаба, пембролизумаба, пролголиумаба [2, 36]. Интересно, что развитие тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных эффектов ассоциировано с увеличением общей выживаемости у пациентов с онкологическими заболеваниями [35, 36].

Терапия ингибиторами тирозинкиназы может приводить к тиреоидной недостаточности как транзиторного, так и стойкого характера [25]. Эта группа препаратов способствует развитию тиреоидной недостаточности посредством нескольких механизмов, включающих:

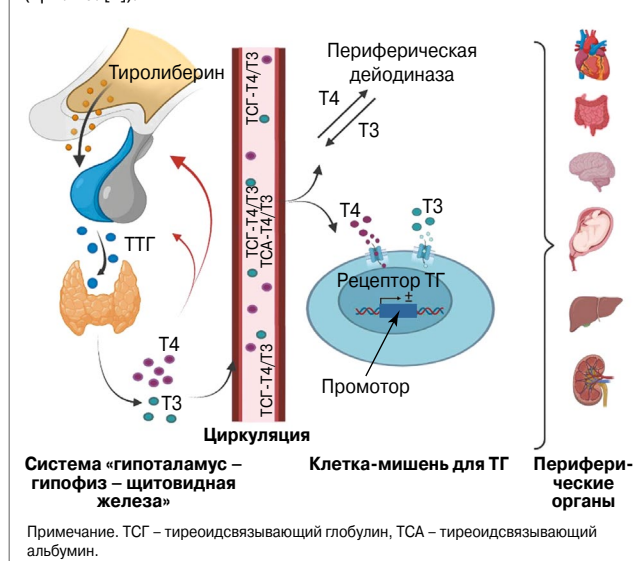
- тиреостатические эффекты (ингибирование поглощения, органификацию йода, ингибирование тиреопероксидазы – ТПО);
- ишемию тиреоидной ткани вследствие выраженной регрессии капилляров (угнетение эндотелиального фактора роста сосудов);
- ускоренный метаболизм ТГ за счет печеночной микросомальной индукции дейодиназы III.

Примерно у 1/3 пациентов, получающих ингибиторы тирозинкиназы, имеется транзиторное повышение уровня ТТГ, которое не требует лечения. Поэтому рекомендуется проводить первичное обследование функционального состояния ЩЖ с последующей оценкой каждые 4 нед в течение 4 мес, в дальнейшем каждые 2–3 мес во время лечения ингибиторами тирозинкиназы [25, 29].

Клиническая картина, методы диагностики гипотиреоза

Биологическое действие ТГ затрагивает практически все процессы в организме и реализуется посредством связывания со специфическими ядерными рецепторами в клетках-мишенях, регулируя экспрессию генов в различных органах и системах (сердечно-сосудистой, нервной и других, органах ЖКТ, печени, почках и др.); рис. 1 [7].

Пациент с гипотиреозом может встретиться в практике врача любого профиля. Недостаток ТГ влечет за собой изменения во всех органах и системах организма, что обуславливает, с одной стороны, широкий спектр клиниче-

Рис. 1. Механизм действия, органы-мишени ТГ
(Цит. по: [7]).

ских проявлений гипотиреоза, а с другой – сложности в своевременной диагностике, поскольку может протекать под «маской» различной нетиреоидной патологии. Так, у 15% больных с АИТ отсутствуют симптомы заболевания или наблюдается только 1 симптом, связанный с гипотиреозом. В то же время у 70% лиц с нормальной функцией ЩЖ выявляются 1 или несколько жалоб, которые могут быть обусловлены гипотиреозом. Диагноз иногда устанавливается с задержкой, даже при наличии ярко выраженных симптомов манифестного гипотиреоза [3, 37, 38].

Проявления гипотиреоза весьма разнообразны и зависят от пола и возраста пациента. Симптомы варьируют от полного их отсутствия или едва заметных признаков до тяжелых состояний, угрожающих жизни. К таким состояниям относятся нарушения психики, гипотермия, нарастающая слабость, брадикардия, задержка мочи и кишечная непроходимость, что в итоге может привести к полиорганной недостаточности и летальному исходу [2, 3, 38].

Диагностика гипотиреоза у пациентов старшего возраста представляет собой особенно сложную задачу, обусловленную стертой клинической картиной. В отличие от молодых у пожилых пациентов ранние симптомы гипотиреоза могут быть менее выражены, или они вовсе отсутствуют. Так, в исследовании «случай-контроль» А. Carlé и соавт. показано, что ни один из 34 симптомов, связанных с гипотиреозом, не мог быть использован для выявления гипотиреоза у людей пожилого возраста в отличие от лиц молодого возраста [39]. Кроме того, неспецифические проявления, такие как повышенная утомляемость, слабость, снижение психической и двигательной активности, являются частыми жалобами в этой возрастной группе, что затрудняет дифференциальную диагностику. Недиагностированный гипотиреоз – фактор риска прогрессирования уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний за счет опосредованной гипергомоцистеинемии, дислипидемии и эндотелиальной дисфункции [40–42].

Разнообразие и неспецифичность клинических проявлений гипотиреоза (табл. 2) обусловлены последствиями снижения концентрации ТГ, что приводит к угнетению основных метаболических реакций (в особенности интенсивности окислительного фосфорилирования, синтеза аденозинтрифосфата, основного обмена, термогенеза, утилизации энергетических субстратов), снижению потребления кислорода, активности различных ферментных систем.

Специфическим симптомом гипотиреоза является плотный муцинозный отек вследствие снижения клиренса, увеличения синтеза и накопления гидрофильных глико-

Таблица 2. Клинические признаки гипотиреоза

Орган, система	Клинические проявления
Кожа и волосы, подкожно-жировая клетчатка	Сухость кожи, холодная, грубая кожа, выпадение волос, боковых частей бровей, желтая окраска ладоней рук, гнездная алопеция, витилиго, снижение активности потовых и сальных желез, муцинозный отек кожи и подкожно-жировой клетчатки, ломкость и полосатость ногтей
Органы чувств	Охриплость голоса, затруднение носового дыхания, снижение вкуса, остроты слуха, обонятельной чувствительности
Органы дыхания	Снижение жизненной емкости легких, гиповентиляция, плевральный выпот, обструктивное апноэ во сне
Сердечно-сосудистая система	Усталость при физической нагрузке, одышка, брадикардия, кардиомегалия, снижение объема циркулирующей крови, диастолическая гипертензия, увеличение толщины комплекса интима-медиа, диастолическая дисфункция, перикардиальный выпот, гипергомоцистеинемия, дислипидемия
Центральная и периферическая нервная системы	Нейропатия, снижение сухожильных рефлексов, парестезии, туннельные синдромы, кохлеарная дисфункция, нарушение памяти, синдромы, сонливость, заторможенность, нарушение когнитивных функций, депрессия, деменция, атаксия
ЖКТ	Снижение моторики ЖКТ, запоры, дискинезия желчного пузыря и желчных протоков, ахлоргидрия, асцит (очень редко)
Мышечная система	Мышечная слабость, мышечные судороги, миалгии, артралгии, ригидность мышц, выпот в суставных полостях, повышение уровня креатинфосфокиназы
Эндокринная система	Нарушение менструального цикла, галакторея, бесплодие, нарушение регуляции метаболизма глюкозы, сексуальная дисфункция, повышение пролактина, гиперплазия гипофиза
Гемостаз, гемопоэтическая система	Снижение продукции эритропоэтина, анемия, падение концентрации факторов свертывания крови VIII и IX, повышенный риск кровоточивости, увеличение среднего объема тромбоцитов, снижение уровня протеина С и S
Мочевыводящая система, водно-электролитный баланс	Снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, реабсорбции, объема мочеотделения, протеинурия, гипонатриемия
Энергетический обмен	Падение основного обмена, увеличение массы тела, непереносимость холода, утомляемость, низкая скорость метаболизма

зоаминогликанов в межклеточном веществе дермы, подкожно-жировой клетчатке и других тканях [2, 38, 43]. Накопление в тканях и серозных полостях белка и жидкости обуславливается усиленной экстравазацией белков плазмы и недостаточностью лимфооттока [10, 40, 43]. Уменьшение воздействия ТГ на сердечно-сосудистую систему (утрата ино- и хронотропного эффектов) проявляется уменьшением минутного объема в состоянии покоя вследствие снижения ударного объема и частоты сердечных сокращений (рис. 2). Из-за увеличения периферического сосудистого сопротивления и одновременного снижения внутрисосудистого объема происходят уменьшение пульсовой волны, снижение перфузии в некоторых тканях. Коронарный и общий кровоток замедляется [4, 44]. При своевременном оптимальном лечении гипотиреоза патологические изменения со стороны различных органов подвергаются обратному развитию [31, 37].

К ранним проявлениям тиреоидной недостаточности относят постоянное чувство зябкости, апатию, быструю утомляемость, запоры [2, 10, 38]. Больные чаще выглядят значительно старше своих лет. Несмотря на снижение аппетита, часто отмечается прибавка массы тела в связи с замедлением основного обмена (снижения потребления кислорода тканями, расщедования и утилизации энергии, термогенеза, физической активности) и усилением липогенеза. Кроме того, потенциальное влияние ТТГ на собственные рецепторы в клетках жировой ткани способствует дифференцировке преадипоцитов в адипоциты, что сти-



мулирует адипогенез [45]. Однако гипотиреоз не приводит к выраженному ожирению.

С прогрессированием тиреоидного дефицита у пациентов формируется специфический внешний вид: лицо становится одутловатым, с грубыми чертами, кожа бледнеет из-за уменьшения кровообращения, становится сухой (иногда до состояния ихтиоза) и приобретает желтоватый оттенок из-за гиперкаротинемии. Характерны увеличение языка (макроглоссия) и появление отпечатков зубов по боковым краям языка. При длительном тяжелом дефиците ТГ теряется способность организма поддерживать нормальную температуру тела [5, 37, 46].

Наряду с брадикардией для гипотиреоза типичны следующие изменения сердечно-сосудистой системы: глухость сердечных тонов, снижение систолического артериального давления, повышенный или нормальный уровень диастолического артериального давления. В случае развития сердечной недостаточности и тиреоидной анемии пульс может быть учащен [40, 42]. Сердце нередко увеличено в размерах за счет дилатации желудочков, увеличения объема миокарда в результате отека. Выпот в перикардиальной полости является частым проявлением тиреоидной недостаточности (накопление в полости перикарда жидкости богатой гликозаминогликанами и белками) и может сочетаться с другими проявлениями полисерозита (плевральным выпотом, асцитом). Характерны атерогенные сдвиги в липидном спектре крови из-за снижения синтеза жирных кислот и липолиза [2, 14, 41] (рис. 2).

Относительно редкое развитие сердечной недостаточности связано с тем, что патологические изменения в миокарде происходят параллельно снижению скорости основного обмена, кроме того, потребность в кислороде на периферии становится ниже. Во сне могут возникать остановки дыхания, поэтому все больные, страдающие синдромом апноэ во время сна, должны обследоваться на наличие у них гипотиреоза [47].

Со стороны ЖКТ, наряду с отеком и атрофией слизистой, характерны гипомоторика пищевода, замедление времени опорожнения желудка и пассажа пищи по кишечнику, часто определяется гипо/ахлоргидрия. Антитела к париетальным клеткам выявляют у 32–40% пациентов с гипотиреозом в исходе АИТ [17, 48]. Нарушение моторики редко осложняется кишечной непроходимостью [48]. Характерна атония мочевыводящих путей, что благоприятствует развитию мочевой инфекции [37, 38, 49].

Изменения со стороны нервной системы представлены в табл. 2. Извращается сон: появляются сонливость в

дневные часы и, напротив, бессонница ночью. Дефицит ТГ влияет и на состояние периферической нервной системы. Замедление сухожильных рефлексов используется в диагностике гипотиреоза [50].

Нарушения овариально-репродуктивной функции у женщин могут проявляться меноррагиями, которые часто происходят на фоне ановуляторных циклов. Частота гипотиреоза в структуре тиреоидных нарушений у женщин с бесплодием достигает 78,4%, поэтому тщательная оценка функции ЩЖ должна стать обязательной частью диагностики репродуктивных нарушений [51, 52]. Наблюдается функциональная гиперпролактинемия (до 40% случаев), которая может приводить к галакторее и аменорее (сочетанию первичного гипотиреоза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом – синдромом Ван Вика–Росса–Геннеса) [52]. При снижении уровня ТГ увеличивается чувствительность пролактотрофов к тиролиберину, по принципу отрицательной обратной связи возрастает уровень тиролиберина, что в свою очередь усиливает выработку и выделение ТТГ и пролактина в гипофизе. Эти нарушения нормализуются соотвественно заместительной терапией ТГ [52, 53].

Учитывая стимулирующее влияние ТГ на эритропоэз, неудивительно, что у пациентов с гипотиреозом часто наблюдается анемия (угнетение продукции эритропоэтина) различного характера. Это усугубляет уже имеющиеся гемодинамические нарушения [37, 38, 54]. При этом гиповолемия, характерная для тиреоидной недостаточности, может скрывать снижение массы эритроцитов. К другим механизмам развития анемии относят дефицит железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты (из-за поражения органов ЖКТ), а также меноррагии у женщин. Чаще встречается нормохромная нормоцитарная анемия, реже – гипохромная желездефицитная, В₁₂-дефицитная анемии. Снижение агрегационной способности тромбоцитов, а также плазменного уровня фактора Виллебранда и IX фактора свертывания в сочетании с повышенной ломкостью капилляров усугубляют кровоточивость [5, 10].

Существенных клинических отличий между выраженными формами первичного и вторичного гипотиреозов нет. В зависимости от причины вторичный гипотиреоз может сопровождаться симптомами дефицита других гормонов гипофиза [2, 55].

Окончательный диагноз гипотиреоза уточняется рядом лабораторных исследований [2, 16, 24]. Лабораторная диагностика заболевания довольно проста: достаточно определить сывороточные уровни ТТГ, что позволяет разграничить первичный и вторичный гипотиреоз, а также свободного Т4. Именно ТТГ является наиболее чувствительным маркером первичного гипотиреоза [10, 14, 18]. Отличительными чертами манифестного гипотиреоза будут повышение концентрации ТТГ и снижение концентрации свТ4. Диагноз вторичного гипотиреоза устанавливается на основании снижения уровня свТ4 в сыворотке крови ниже референсного диапазона в сочетании с неадекватно низким/низконормальным уровнем ТТГ при двукратном исследовании [18, 23]. В некоторых случаях, особенно при заболеваниях гипоталамуса, уровень ТТГ может быть нормальным, но его гормональная активность снижена. Редко также наблюдается незначительное повышение уровня ТТГ. В таких случаях этот ТТГ биологически неактивен, так как находится в гликозилированной форме [24].

Несмотря на то что измерение уровня свободного трийодтиронина (свТ3) может быть полезно при диагностике гипотиреоза, его информативность ограничена. Дело в том, что концентрация свТ3 может находиться в пределах нормы вследствие компенсаторной гиперстимуляции оставшихся функционирующих клеток ЩЖ повышенным уровнем ТТГ, а также активизации фермента дейодиназы D2, который преобразует Т4 в Т3 [5, 10].

Необходимой частью обследования пациента для подтверждения диагноза гипотиреоза является определение антител к ТПО, присутствие которых указывает на наличие АИТ – наиболее частую причину первичного гипотиреоза. Не рекомендуется определение содержания антител к ткани ЩЖ в крови в динамике с целью оценки развития и прогрессирования АИТ [18]. При интерпретации показателя необходимо учитывать, что повышение титра антитиреоидных антител не является показанием к заместительной терапии, когда нет лабораторных отклонений функции ЩЖ [16, 17]. Положительный титр антител к ТПО наблюдается у 11–15% населения в целом, что требует контроля ТТГ в динамике [2, 16, 56].

Проведение ультразвукового исследования ЩЖ целесообразно при пальпируемых узловых образованиях и/или при пальпируемом увеличении ЩЖ. Признаком АИТ является диффузное снижение эхогенности ткани. При гиперτροφической форме АИТ объем железы значительно увеличен, при атрофической форме – уменьшен или в пределах нормы, структура ЩЖ – гипоехогенная, неоднородная, с наличием гипоехогенных участков. Пункционная биопсия ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ не показана [10, 18].

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют обнаружить изменения гипофиза (чаще – опухоль) у больных вторичным гипотиреозом. Увеличение размеров турецкого седла иногда выявляется при первичном гипотиреозе – оно обусловлено гиперплазией тиреотрофов аденогипофиза [23, 57].

Заместительная терапия гипотиреоза

Все клинические симптомы тиреоидной недостаточности исчезают при проведении адекватной заместительной терапии ТГ. Монотерапия препаратами L-T4 является стандартом лечения первичного и вторичного гипотиреоза, что способствует улучшению состояния у большинства пациентов [18, 24, 58]. При однократном приеме L-T4 за счет процесса дейодирования из него образуется Т3, посредством которого и реализуются эффекты ТГ. Постоянная концентрация Т3 поддерживается в течение суток (эффект «депо»). Этот механизм, наряду с длительным (приблизительно 7 дней) периодом полувыведения, позволяет принимать препарат один раз в сутки, обеспечивает поддержание стабильного уровня как Т4, так и Т3 в крови, а также предотвращает возникновение резких пиков активности Т3 [10, 18, 59].

При пероральном приеме всасывается приблизительно 70–80% принятой дозы L-T4, если это натриевая соль. Абсорбция уменьшается при использовании чистого Т4, после приема пищи (на 10–20%) или при применении очень больших доз. Прием пищи снижает всасываемость L-T4, поэтому вся индивидуально подобранная доза принимается утром натощак, оптимально не менее чем за 30 мин до еды. Пик абсорбции препарата приходится на период между 30 и 60 мин, полное его всасывание происходит через 90 мин. Спустя 24–48 ч после инициации терапии L-T4 метаболическое действие становится заметным, примерно через 2 нед лечения клинические проявления гипотиреоза становятся менее выраженными [58].

Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза являются достижение и поддержание нормальной концентрации ТТГ в сыворотке крови (забор крови осуществляется до приема ежедневной дозы L-T4) [59, 60], а в случае центрального (вторичного) гипотиреоза целевым рекомендуется считать уровень свТ4 выше медианы референсного диапазона [18, 55, 60].

Лечение пациентов молодого и среднего возраста следует начинать с назначения сразу полной заместительной дозы препарата L-T4 (без предварительного титрования) из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела в сутки. У пациентов с ожирением расчет дозы лучше проводить исходя из

идеальной массы, что позволяет достичь терапевтического эффекта и компенсировать гипотиреоз [2, 59, 61]. После оперативного удаления ЩЖ полная заместительная доза L-T4 должна быть назначена сразу после операции.

Пациентам пожилого возраста или лицам с сопутствующей кардиальной патологией рекомендуется начинать терапию с небольших доз, с последующим медленным повышением под контролем уровня ТТГ и состояния сердечно-сосудистой системы. Дозу препарата следует увеличивать на 12,5–25 мкг/сут с интервалом в 4–8 нед до нормализации концентрации в крови ТТГ [26, 58, 60]. Нормальный уровень ТТГ у пожилых лиц несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, поэтому в качестве целевого может быть выбран более высокий уровень ТТГ в пределах 4–6 мЕд/л [61].

Заместительная терапия гипотиреоза в полном объеме назначается на 1-е сутки после тиреоидэктомии, при диагностировании гипотиреоза во время беременности [2, 18, 59]. Заместительную терапию L-T4 при субклиническом гипотиреозе начинают при уровне ТТГ >10 мЕд/л в дозе 1 мкг на 1 кг массы тела [14, 59].

Общепринято, что при вторичном гипотиреозе заместительную терапию следует назначать после исключения вторичного гипокортицизма во избежание развития острой надпочечниковой недостаточности, спровоцированной стимуляцией обменных процессов ТГ.

При подборе индивидуальной дозы L-T4 ориентируются прежде всего на клиническую картину и уровень в крови ТТГ [59]. Концентрации свТ4 и ТТГ стабилизируются через 6 нед после начала заместительной терапии или изменения суточной дозы. После начала терапии измерение ТТГ повторяют через 6–8 нед, после нормализации показателей тиреоидной функции – ежегодно. Корректировки следует вносить в соответствии с результатами лабораторных исследований, учитывая, что у некоторых больных (например, с низкой массой тела или у пациентов пожилого возраста) небольшие изменения дозы могут существенно повлиять на концентрацию ТТГ в сыворотке. Рутинное измерение Т3 не следует использовать для оценки эффективности лечения. Следует помнить, что препараты L-T4 отличаются по биодоступности, и при смене одного препарата L-T4 на другой рекомендуется дополнительная оценка уровня ТТГ в крови [18]. Во время наблюдения за пациентом с гипотиреозом коррекция дозы может потребоваться при значительных изменениях массы тела, старении, беременности. Женщинам с гипотиреозом, получающим L-T4, при наступлении беременности необходимо увеличить дозу препарата на 20–30% [18].

Несмотря на простоту заместительной терапии от 20 до 50% больных с гипотиреозом не достигают целевого уровня ТТГ, что требует внимания к сопутствующей патологии, а также к другим лекарственным препаратам, которые пациент получает [2, 62]. В частности, результаты ретроспективного когортного исследования в Великобритании (52 298 пациентов) показали, что после 5 лет терапии L-T4 примерно 6% пациентов имеют концентрацию ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л, а более 10% – выше 10,0 мМЕ/л [8]. Необходимо помнить о том, что у пациентов с потребностью в L-T4, превышающей 1,9–2,0 мкг на 1 кг массы тела в сутки, при постоянно повышенном уровне ТТГ лечение гипотиреоза носит пожизненный характер и может вызывать у некоторых из них трудности с соблюдением режима приема препарата. Из-за длительного периода полувыведения пропуск даже одного дня терапии L-T4 оказывает влияние на уровни ТТГ, свТ4, что может сохраняться в течение нескольких дней.

На эффективность лечения гипотиреоза может оказывать влияние комплаентность пациента. Согласно данным исследования CONTROL более 21% пациентов сообщили о несоблюдении правил приема L-T4 (прием менее чем за рекомендованные 30 мин до еды), что может способствовать неоптимальному усвоению лекарственного средства [63].

Таблица 3. Лекарственные средства, которые могут повышать потребность в L-T4

Препараты, снижающие абсорбцию L-T4	Препараты, ускоряющие метаболизм L-T4
Карбонат кальция; сульфат железа; фосфатбиндеры; ингибиторы протонной помпы; антациды, содержащие гидроокись алюминия; орлистат	Антиконвульсанты; некоторые антибиотики (рифампицин); ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб); препараты гормона роста; ингибиторы протеазы

В случае хорошей приверженности пациента терапии следует исключать нарушение всасывания L-T4. Почти у 1/2 пациентов, принимавших L-T4, обнаружено как минимум 1 сопутствующее заболевание, которое могло отрицательно сказаться на абсорбции этого препарата. В перечень заболеваний входили гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (33,8% случаев), синдром раздраженного кишечника (9,7%), непереносимость лактозы (7,8%) и ранее проведенные операции по шунтированию желудка или по резекции кишечника (3,0%). У 52% пациентов также отмечался прием пищевых добавок, преимущественно содержащих железо и кальций [63].

Увеличение потребности в L-тироксине может быть необходимо при различной патологии ЖКТ (инфекции *Helicobacter pylori*, воспалительных заболеваниях кишечника, целиакии, непереносимости лактозы, атрофическом гастрите) [64]. Все эти состояния характеризуются сниженной секрецией соляной кислоты и пониженной рН среды желудка, что нарушает абсорбцию этого препарата и может стать причиной повышенной потребности в нем [7].

При назначении заместительной терапии гипотиреоза необходимо оценить потенциальное взаимодействие лекарственных средств, которые пациент уже принимает, с L-тироксином [29, 65] (табл. 3). Повлиять на всасывание L-T4 может одновременное применение алюминий-содержащих антацидных средств (антацидных препаратов, сульфата). Увеличение дозы L-T4 может потребоваться при одновременном лечении препаратами, влияющими на кислотность желудка (см. табл. 3). В случае необходимости одновременного применения упомянутых лекарственных препаратов утром рекомендуемый интервал между приемом L-T4 и другими препаратами должен составлять примерно 4 ч [59, 63, 65]. Уровень ТТГ в сыворотке крови должен быть пересмотрен при применении указанных средств.

В некоторых случаях у лиц женского пола может возникнуть потребность в коррекции дозы L-T4 – при применении пероральных контрацептивов, тамоксифена, а также у пациенток в постменопаузе, получающих заместительную терапию пероральными эстрогенами (за счет повышения уровня тиреоидсвязывающего глобулина). В подобных случаях рекомендуется оценка функции ЩЖ через 6–8 нед после начала терапии указанными средствами [57, 66].

Заключение

Следует отметить, что диагностика гипотиреоза, несмотря на кажущуюся очевидность его симптомов, часто представляет собой сложную задачу для врачей. Дефицит ТГ вызывает нарушение функции различных органов и систем, маскирующее основные проявления болезни. Ключевым для успешного лечения гипотиреоза является своевременное назначение заместительной терапии L-T4, которая, как правило, необходима пациентам на протяжении всей жизни. Индивидуальный подход к лечению больного, принимающий во внимание клиническую картину, сопутствующие патологии и потенциальные взаимодействия с другими лекарствами, способствует повышению результативности терапии, снижает вероятность побочных реакций и повышает соблюдение режима лечения пациентами.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

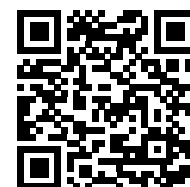
Литература/References

1. Glivic ZM, Zafirovic SS, Obradovic MM. Hypothyroidism and risk of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2022;28(25):2065-72. DOI:10.2174/1381612828666220620160516
2. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet.* 2024;404(10460):1347-64. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01614-3
3. Резник Е.В., Годилю-Годлевский В.А., Зайнуллина Ю.И., и др. Драматический исход поздней диагностики хронического аутоиммунного тиреоидита с первичным гипотиреозом тяжелой степени. *Архив внутренней медицины.* 2023;13(2):144-54 [Reznic EV, Godilo-Godlevsky VA, Zaynul-lina YI, et al. The dramatic outcome of the late diagnosis of the chronic autoimmune thyroiditis with the severe primary hypothyroidism. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2023;13(2):144-54 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2023-13-2-144-154
4. Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: Historical aspects. *J Thyroid Res.* 2011;2011:1-10. DOI:10.4061/2011/809341
5. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550-62. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30703-1
6. Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(4):230-42. DOI:10.1038/s41574-021-00625-8
7. Feldt-Rasmussen U, Effraimidis G, Bliddal S, Klose M. Consequences of undertreatment of hypothyroidism. *Endocrine.* 2024;84(2):301-8. DOI:10.1007/s12020-023-03460-1
8. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyro-tropin levels-balancing benefits and risks: Evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):32-9. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.11312
9. Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2019;15(1):12-8 [Manuylova YuA, Morgunova TB, Fadeyev VV. Causes of treatment failure in primary hypothyroidism. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2019;15(1):12-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket10163
10. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet.* 2004;363(9411):793-803. DOI:10.1016/S0140-6736(04)15696-1
11. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid.* 2007;17(12):1211-23. DOI:10.1089/thy.2006.0235
12. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):923-31. DOI:10.1210/c.2013-2409
13. Benvenega S, Papi G, Antonelli A. Refractory hypothyroidism due to improper storage of levothyroxine tablets. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:155. DOI:10.3389/fendo.2017.00155
14. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379(9821):1142-54. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60276-6
15. Yoo WS, Chung HK. Subclinical hypothyroidism: Prevalence, health impact, and treatment landscape. *Endocrinol Metab.* 2021;36(3):500-13. DOI:10.3803/EnM.2021.1066
16. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):391-7. DOI:10.1016/j.autrev.2014.01.007
17. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: Old and new players. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):R241-52. DOI:10.1530/EJE-14-0047
18. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2021;17(1):4-13

- [Fadeev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Draft of the clinical recommendations for diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2021;17(1): 4-13 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket12702
19. Park S, Jeon MJ, Song E, et al. Clinical features of early and late postoperative hypothyroidism after lobectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1317-24. DOI:10.1210/jc.2016-3597
 20. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, et al. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: Systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2243-55. DOI:10.1210/jc.2012-1063
 21. Цыб А.Ф., Матвеев Е.Г., Нестайко Г.Б., Горобец В.Ф. Пострадиационный гипотиреоз (научный обзор). *Радиация и риск*. 1997;10:61-83 [Tsyb AF, Matveenko EG, Nestaiko GB, Gorobets VF. Radiation associated hypothyroidism (Scientific review). *Radiation and Risk*. 1997;10:61-83 (in Russian)].
 22. Reiners C, Drozd V, Yamashita S. Hypothyroidism after radiation exposure: Brief narrative review. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;9;127(11):1455-66. DOI:10.1007/s00702-020-02260-5
 23. Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: Better understanding for better care. *Pituitary*. 2015;18(1):169-75. DOI:10.1007/s11102-014-0559-8
 24. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: Pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3068-78. DOI:10.1210/jc.2012-1616
 25. Zhipeng W, Hongsen W, Chen B. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: Mechanism and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80(6):827-38. DOI:10.1007/s00228-024-03626-4
 26. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22(1):23-38. DOI:10.2165/00002512-200522010-00002
 27. Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of adverse reactions of amiodarone on the thyroid. *Cardiology*. 2016;134(3):366-71. DOI:10.1159/000444578
 28. Burch HB. Drugs affecting thyroid function. *N Engl J Med*. 2019;381(8):749-61. DOI:10.1056/NEJMr1901214
 29. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(5):394-404. PMID:29044016
 30. Philippou G, Koutiras DA, Piperinos G, et al. The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients, and in hypothyroid patients on thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(6):573-8. DOI:10.1111/j.1365-2265.1992.tb02267
 31. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, et al. A review: Radiographic iodinated contrast-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):376-83. DOI:10.1210/jc.2014-3292
 32. Kornelius E, Chiu JY, Yang YS, et al. Iodinated contrast media increased the risk of thyroid dysfunction: A 6-year retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3372-9. DOI:10.1210/jc.2015-2329
 33. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato C. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55-66. DOI:10.1159/000486957
 34. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352(9):905-17. DOI:10.1056/nejmra042972
 35. Глибка А.А., Мазурина Н.В., Саранцева К.А., и др. Заболевания щитовидной железы, развивающиеся на фоне терапии злокачественных опухолей ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(3):187-95 [Gliбка AA, Mazurina NV, Sarantseva KA, et al. Thyroid disorders induced by immune checkpoint inhibitors therapy of malignant tumors. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(3):187-95 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2022-50-020
 36. Жеребчикова К.Ю., Сыч Ю.П., Амосова М.В., и др. Эндокринологические нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов со злокачественными новообразованиями. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(9):528-33 [Zhrebchikova KYu, Sych YuP, Amosova MV, et al. Endocrine adverse events in patients with malignant neoplasms receiving treatment with immune checkpoint inhibitors. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(9):528-33 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-9-528-533
 37. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nature Rev Endocrinol*. 2013;9(4):194-204. DOI:10.1038/nrendo.2013.30
 38. Hall R, Scanlon MF. Hypothyroidism: Clinical features and complications. *Clin Endocrinol Metab*. 1979;8(1):29-38. DOI:10.1016/s0300-595x(79)80007-9
 39. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Hypothyroid symptoms fail to predict thyroid insufficiency in old people: A population-based case-control study. *Am J Med*. 2016;129(10):1082-92. DOI:10.1016/j.amjmed.2016.06.013
 40. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014;127(8):691-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.03.009
 41. Faber J, Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. *Front Horm Res*. 2014;43:45-56. DOI:10.1159/000360558
 42. Hernando VU, Eliana MS. Role of thyroid hormones in different aspects of cardiovascular system. *Endocrinol Metab Syndr*. 2015;4(2):166. DOI:10.4172/2161-1017.1000166
 43. Artantaş S, Gül U, Kiliç A, Güler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med*. 2009;209(2): 158-61. DOI:10.1016/j.ejim.2007.09.021
 44. Udovic M, Pena RH, Patham B, et al. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2017;13(2):55-9. DOI:10.14797/mdcj-13-2-55
 45. Lu S, Guan Q, Liu Y, et al. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity. *Lipids Health Dis*. 2012;11:17. DOI:10.1186/1476-511x-11-17
 46. Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid*. 2008;18(2):141-4. DOI:10.1089/thy.2007.0266
 47. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: Mechanisms and management. *Am J Med*. 1988;85(6):775-9. DOI:10.1016/s0002-9343(88)80020-2
 48. de Carvalho GA, Figuera TM. Effect of gastrointestinal disorders in autoimmune thyroid diseases. *Transl Gastrointest Cancer*. 2015;4(1):76-82.
 49. Rhee CK. The interaction between thyroid and kidney disease: An overview of the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(5):407-15. DOI:10.1097/MED.0000000000000275
 50. De Sousa A, Shrivastava A. Neurocognition and hypothyroidism: Critical points. *Ann Indian Psychiatry*. 2017;1(2):118-9. DOI:10.4103/aip.aip_26_17
 51. Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017;4(2):77-83 [Esina MM. System of reproduction in hypothyreosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2017;4(2):77-83 (in Russian)]. DOI:10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83
 52. Honbo KS, van Herle AJ, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med*. 1978;64(5):782-7. DOI:10.1016/0002-9343(78)90517-x
 53. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin inhibitor. *Endocrine Reviews*. 2001;22(6):724-63. DOI:10.1210/edrv.22.6.0451
 54. Collins AB, Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(2):221-6. DOI:10.6133/apjcn.2016.25.2.22
 55. Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(12):683-94. DOI:10.1038/ncpendmet0995
 56. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: The Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol*. 2006;64(1): 97-104. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02424.x
 57. Joshi AS, Woolf PD. Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism: A case report and review of the literature. *Pituitary*. 2005;8(2):99-103. DOI:10.1007/s11102-005-3281-8
 58. Clarke N, Kabadi UM. Optimizing treatment of hypothyroidism. *Treat Endocrinol*. 2004;3(4):217-21. DOI:10.2165/00024677-200403040-00003
 59. Hueston WJ. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician*. 2001;64(10):1717-24. PMID:11759078
 60. 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:10.1089/thy.2014.0028
 61. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: An update. *Am Fam Physician*. 2012;86(3):244-51. PMID:22962987
 62. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocrine Reviews*. 2019;40(1):118-36. DOI:10.1210/er.2018-00168
 63. McMillan M, Rotenberg KS, Vora K. Comorbidities, concomitant medications, and diet as factors affecting levothyroxine therapy: Results of the CONTROL surveillance project. *Drugs R D*. 2016;16: 53-68. DOI:10.1007/s40268-015-0116-6
 64. Lahner E, Virili C, Santaguida MG, et al. Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10331-7. DOI:10.3748/wjg.v20.i30.10331
 65. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*. 2010;20(7):763-70. DOI:10.1089/thy.2010.1635
 66. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1743-9. DOI:10.1056/nejm200106073442302

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.03.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.06.2025



OMNIDOCTOR.RU