

Тиреоидиты. Методические рекомендации (в помощь практическому врачу)

Е.А. Трошина[✉], Е.А. Панфилова, М.С. Михина, М.А. Свиридонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]troshina@inbox.ru

Аннотация

Патология щитовидной железы занимает второе место после сахарного диабета среди эндокринных заболеваний. Всемирной организацией здравоохранения XXI в. объявлен веком аутоиммунных заболеваний, случаи которых в мире удваиваются каждые 5–10 лет, каждый год сохраняется тенденция и к увеличению аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. В методическом руководстве будут рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики тиреоидитов, сделан акцент на лечение данных заболеваний для повышения качества оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз, щитовидная железа, хронический аутоиммунный тиреоидит, острый тиреоидит, подострый тиреоидит, тиреотропный гормон, антитела, рецептор тиреотропного гормона, тиреопероксидаза, антитела к тиреопероксидазе.

Для цитирования: Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., Свиридонова М.А. Тиреоидиты. Методические рекомендации (в помощь практическому врачу). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 10–22. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190683

Editorial

Thyroiditis. Guidelines (to help a practitioner)

Ekaterina A. Troshina[✉], Elena A. Panfilova, Margarita S. Mikhina, Marina A. Sviridonova

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

[✉]troshina@inbox.ru

Abstract

Among endocrine disorders thyroid disorders take second place after diabetes mellitus. The World Health Organization pronounced XXI century a century of autoimmune disorders. Incidence of autoimmune disorders doubles every 5–10 years and a tendency to thyroid autoimmune disorders incidence increase is observed. In the guidelines questions of etiology, pathogenesis, clinical presentation, and diagnostics of thyroiditis are discussed. Special focus is made on treatment of these disorders for healthcare quality improvement.

Key words: thyroiditis, hypothyroidism, thyrotoxicosis, thyroid gland, chronic autoimmune thyroiditis, acute thyroiditis, subacute thyroiditis, thyroid stimulating hormone, antibodies, thyroid stimulating hormone receptor, thyroid peroxidase, thyroid peroxidase antibodies.

For citation: Troshina E.A., Panfilova E.A., Mikhina M.S., Sviridonova M.A. Thyroiditis. Guidelines (to help a practitioner). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 10–22. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190683

Москва, 2018

Методические рекомендации подготовлены в рамках гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболические маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» N17-75-30035.

Содержание

- Введение
- Хронический аутоиммунный тиреоидит
- Подострый тиреоидит
- Прочие тиреоидиты
- Заключение
- Литература

Список сокращений

- LT4 – левотироксин
- АИТ – аутоиммунный тиреоидит
- АТ – антитела
- АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ПТ – подострый тиреоидит
- Т3 – трийодтиронин
- Т4 – тироксин
- ТТГ – тиреотропный гормон
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит
- ЦДК – цветное доплеровское картирование
- ЩЖ – щитовидная железа

Введение

Термин «тиреоидит» объединяет группу заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), различных по этиологии, патогенезу и клинической картине. В методическом руководстве будут рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины тиреоидитов, сделан акцент на лечение данных заболеваний ЩЖ.

Всемирной организацией здравоохранения XXI в. объявлен веком аутоиммунных заболеваний, случаи которых в мире удваиваются каждые 5–10 лет.

Среди аутоиммунных заболеваний ЩЖ лидирующие позиции занимает хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) с исходом в гипотиреоз, распространенность которого в популяции составляет от 0,2 до 2%, а в возрастной группе 50 и старше лет – 12–15%.

В ряде случаев аутоиммунный тиреоидит (АИТ) требует проведения дифференциальной диагностики с другими тиреоидитами, в том числе подострым тиреоидитом (ПТ) де Кервена – заболеванием, которое имеет характерную клиническую картину и при адекватном лечении заканчи-

вается полным выздоровлением пациента, и/или с после-родовым, цитокининдуцированным или безболевым тиреоидитами. Особенности данной патологии ЩЖ также суммированы в методических рекомендациях.

Хронический аутоиммунный тиреоидит

ХАИТ (тиреоидит Хашимото) – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризуется деструкцией клеток ЩЖ под влиянием различных клеточно- и антитело-опосредованных иммунных процессов. Гистологическая картина АИТ существенно варьирует, но его отличительным признаком является лимфоцитарная инфильтрация, которая может захватывать большую часть ткани. Выделяют гипертрофическую форму АИТ (при которой доминирует лимфоидная инфильтрация) и атрофическую форму АИТ (доминируют признаки фиброза).

АИТ является HLA-ассоциированным заболеванием. При этом атрофическая и гипертрофическая формы АИТ связаны с разными гаплотипами.

Было выявлено, что у ближайших родственников пациентов с АИТ риск заболеть этим же заболеванием в 9 раз выше, чем в общей популяции. При этом АИТ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как пернициозная анемия, надпочечниковая недостаточность, целиакия, сахарный диабет 1-го типа, а также может являться компонентом аутоиммунных полигландулярных синдромов.

Пусковые процессы при АИТ до конца не ясны. В крови пациентов, как правило, обнаруживают антитела (АТ) к различным антигенам ЩЖ, наиболее часто определяются АТ к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), тиреоглобулину, реже – блокирующие АТ к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ). Кроме того, в начале заболевания могут транзиторно определяться и стимулирующие АТ к рецептору ТТГ. Тем не менее у ряда пациентов с АИТ (около 10–15%) АТ в сыворотке крови могут не выявляться.

Распространенность АИТ среди детей составляет 0,1–1,2%, среди женщин старше 60 лет – 6–11%. Как в детской, так и взрослой популяции распространенность АИТ преобладает у лиц женского пола. У девочек АИТ встречается в 2–6 раз чаще, чем у мальчиков, а среди взрослых 90% случаев АИТ выявляется у женщин. Общая заболеваемость гипотиреозом увеличивается с возрастом у мужчин и женщин.

Диагностика

Физикальное обследование должно включать в себя осмотр, измерение массы тела, определение пульса и артериального давления, а также пальпацию ЩЖ. ЩЖ при АИТ может быть нормального объема, может быть увеличена или не пальпироваться вообще, плотноэластической консистенции, безболезненна.

При лабораторном обследовании ведущую роль играет оценка функции ЩЖ. Определение концентрации ТТГ и свободного тироксина (Т4) позволяет выявить гипертиреоз, гипотиреоз или эутиреоз:

- концентрация ТТГ повышена, содержание свободного Т4 в пределах нормальных значений (субклинический гипотиреоз);
- концентрация ТТГ снижена, содержание свободного Т4 в пределах нормальных значений (субклинический гипертиреоз);
- концентрация ТТГ повышена, содержание свободного Т4 снижено (манифестный гипотиреоз);
- концентрация ТТГ снижена, содержание свободного Т4 повышено (манифестный гипертиреоз);
- концентрация ТТГ и свободного Т4 в пределах нормальных значений (эутиреоз).

Подтвердить транзиторный характер гипертиреоза при АИТ позволяет повторная оценка тиреоидной функции через 2–3 мес.

При впервые выявленном субклиническом гипотиреозе с целью подтверждения его стойкого характера рекомендуется повторное определение ТТГ, свободного Т4 и АТ-ТПО предпочтительно через 3–6 мес.

Гипотиреоз у беременной женщины диагностируется при однократном превышении уровнем ТТГ верхнего триместр-специфического норматива. Согласно данным Американской тиреоидной ассоциации в руководстве по диагностике первичного гипотиреоза при беременности предложены следующие референсные значения уровня ТТГ по триместрам: в I триместре – от 0,1 до 2,5 мЕд/л, во II – от 0,2 до 3,0 мЕд/л, в III – от 0,3 до 3,0–3,5 мЕд/л.

При диагностике первичного гипотиреоза во время беременности выделяют:

- манифестный гипотиреоз, при котором:
 - ТТГ повышен (более целевого триместр-специфического диапазона, но менее 10 мЕд/л), свободный Т4 снижен;
 - ТТГ повышен более 10 мЕд/л независимо от уровня свободного Т4;

- субклинический гипотиреоз:

- ТТГ повышен (более целевого триместр-специфического диапазона, но менее 10 мЕд/л), уровень свободного Т4 и свободного трийодтиронина (Т3) в норме.

Если триместр-специфические референсные интервалы не установлены для данной популяции (как в Российской Федерации), то в качестве верхнего норматива ТТГ допустимо использование уровня 4 мЕд/л.

У большинства пациентов с АИТ (80–90%) в крови определяются повышенные уровни АТ-ТПО и АТ к тиреоглобулину. Определение АТ-ТПО играет доминирующую роль в диагностике аутоиммунного процесса в ЩЖ. Исследование динамики уровней АТ-ТПО и АТ к тиреоглобулину с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения. В редких случаях при АИТ могут также выявляться АТ к рецептору ТТГ. Однако в большинстве случаев оценка уровня этого показателя позволяет провести дифференциальную диагностику АИТ и диффузного токсического зоба, для которого повышение АТ к рецептору ТТГ намного характернее.

Диагностику АИТ дополняют инструментальные исследования. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) ЩЖ отмечают характерные признаки заболевания, а именно:

- Снижение эхогенности. Эхогенность оценивается в сравнении с нормальной тканью ЩЖ и передними мышцами шеи (грудино-подъязычной и грудино-щитовидной). Эхогенность структуры варьирует от небольшого снижения в сравнении с нормальной железистой тканью до значительного диффузного понижения, при котором паренхима становится по акустическим свойствам сопоставима с мышечной тканью.
- Диффузная и очаговая неоднородность структуры. Патогномичным признаком является неоднородность структуры. Характерно наличие линейных гиперэхогенных прослоек, придающих железе дрябчатое, «слоистое» строение. На фоне общей сниженной эхогенности визуализируются единичные или множественные очаги более низкой эхогенности или гиперэхогенные зоны, различные по размерам и форме. Эти зоны дифференцируются от узловых образований неправильной формой, неровностью и нечеткостью контуров. На фоне общей неоднородной структуры и пониженной эхогенности также могут визуализироваться отдельные участки средней эхогенности неправильной формы, соответствующие сохранной железистой ткани.
- При исследовании железы в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) возможны различные варианты:

- 1) умеренная васкуляризация (минимальное количество цветовых сигналов);
- 2) диффузное умеренное усиление васкуляризации (увеличение количества цветовых сигналов, которые могут сливаться между собой, образуя цветные пятна);
- 3) значительное усиление васкуляризации;
- 4) локальное усиление васкуляризации (неравномерно распределенное увеличение количества цветных сигналов).

При эхографическом исследовании выделяется очаговый вариант АИТ. При этом варианте на фоне однородной структуры и средней эхогенности визуализируются единичные или множественные гипоэхогенные зоны с размытыми контурами округлой, овальной или неправильной формы. При исследовании в режиме ЦДК отмечается локальное усиление васкуляризации гипоэхогенных зон на фоне нормальной (умеренной) васкуляризации сохранной ткани.

При начальных проявлениях АИТ для эхографической картины характерны умеренная диффузная неоднородность структуры, возможно появление единичных гипо-

эхогенных включений разной величины (от 2–4 мм), эхогенность ткани снижена умеренно и остается более высокой по сравнению с эхогенностью мышечной ткани. При ЦДК васкуляризация часто бывает умеренной или незначительно повышенной. При динамическом наблюдении таких вариантов со временем отмечаются более значительное снижение эхогенности ткани и увеличение количества гипоэхогенных очагов.

Для эхографической картины гипертрофической формы АИТ характерны следующие особенности:

- 1) увеличение объема железы;
- 2) неоднородность структуры, как правило, носит диффузный характер;
- 3) снижение эхогенности равномерное, часто с зонами еще более низкой эхогенности и/или гиперэхогенными зонами с нечеткими контурами.

При атрофической форме АИТ отмечаются:

- 1) значительное уменьшение объема (менее 3 мл);
- 2) неоднородность структуры с наличием гиперэхогенных прослоек, линейных включений и гиперэхогенных зон;
- 3) возможна эхографическая картина, при которой в ложе ЩЖ визуализируется преимущественно гиперэхогенная ткань с отдельными гипоэхогенными участками, соответствующими остаточной тиреоидной ткани на фоне фиброза ложа;
- 4) при исследовании в режиме ЦДК отмечаются либо единичные цветковые импульсы, либо умеренное усиление васкуляризации.

Радиоизотопное сканирование ЩЖ проводится с целью дифференциальной диагностики АИТ и других причин тиреотоксикоза. Поглощение радиоактивного изотопа при АИТ, как правило, понижено, распределение изотопа неравномерное, что определяет «пеструю» сканограмму у этих больных.

Пункционная биопсия ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ не показана.

На основании перечисленного и клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов можно заключить:

- «Большими» диагностическими признаками, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, являются:
 - а) первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический);
 - б) наличие АТ к ткани ЩЖ и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.
- При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер.
- Диагноз АИТ не может быть установлен только на основании данных пальпации ЩЖ, а также обнаружения увеличения или уменьшения ее объема.
- При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного) диагностика АИТ позволяет установить природу снижения функции ЩЖ, но практически не отражается на тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов.

Скрининговое выявление повышенного уровня АТ к ЩЖ не рекомендуется, так как самостоятельного клинического значения при отсутствии нарушения функции ЩЖ не имеет.

В то же время активно обсуждается скрининг на основной исход АИТ – гипотиреоз. Американская тиреологическая ассоциация и Американская ассоциация клинических эндокринологов рекомендуют проводить:

- Скрининг на гипотиреоз среди лиц старше 60 лет.
- Агрессивный поиск новых случаев гипотиреоза среди:
 - женщин, планирующих беременность;
 - лиц с высоким риском гипотиреоза (пациентов с сахарным диабетом 1-го типа; имеющих родственников

с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ; имеющих в анамнезе операции на ЩЖ или нарушения ее функции; имеющих симптомы гипотиреоза; имеющих в анамнезе облучение области шеи; среди лиц с надпочечниковой недостаточностью; пациентов с характерными изменениями кожи, витилиго и алопецией; пациентов с аритмией, хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией; пациентов с гиперхолестеринемией или другой гиперлипидемией; среди лиц с пернициозной анемией и анемией неуточненного генеза; среди лиц с психическими заболеваниями, деменцией; среди женщин с нарушениями менструального цикла; среди лиц с неуточненной миопатией; среди лиц с прибавкой массы тела и др.).

Из-за риска возникновения гипотиреоза уровень ТТГ должен оцениваться у всех носительниц АТ-ТПО и/или АТ к тиреоглобулину сразу при подтверждении беременности, каждые 4 нед всю первую половину беременности и в 30-ю неделю гестации.

Клинические проявления и течение заболевания

При сохранении нормального уровня тиреоидных гормонов АИТ, как правило, не имеет клинических проявлений. В ряде случаев может быть заметно увеличение объема ЩЖ.

Иногда АИТ дебютирует транзиторной тиреотоксической фазой, в основе которой могут лежать как деструкция клеток ЩЖ, так и эпизод выработки стимулирующих АТ к рецептору ТТГ. В подавляющем большинстве случаев тиреотоксикоз при ХАИТ не имеет развернутой клинической картины. Обычно тиреотоксикоз продолжается не более 4–6 мес с последующим восстановлением функции ЩЖ или развитием гипотиреоза.

При развитии гипотиреоза клиническая картина ХАИТ характеризуется проявлениями данного синдрома.

Клиническая картина гипотиреоза значительно варьирует в зависимости от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, а также от возраста пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний.

Гипотиреозом называется синдром, включающий в себя полиморфные изменения со стороны различных органов и систем, обусловленный снижением уровня тиреоидных гормонов в организме или ослаблением их физиологического эффекта.

Синдром гипотиреоза был впервые описан в 1873 г. В. Галлом. Существуют возрастные и половые различия в эпидемиологии гипотиреоза. Данный синдром составляет 0,5–1% среди популяции 30–60-летних людей, 2–4% – среди лиц от 60 лет и старше, 0,025% – среди новорожденных. Гипотиреоз диагностируется у 1,5–2% женщин и у 0,2% мужчин.

ХАИТ является частой причиной гипотиреоза у лиц 30–40 лет и достаточно редкой в детском и юношеском возрасте. Синдром первичного гипотиреоза может быть составной частью синдрома полигландулярной недостаточности, наиболее распространенным из которых является синдром Шмидта.

Классификация степеней тяжести первичного гипотиреоза приведена ниже в табл. 1.

Диагноз гипотиреоза зачастую бывает несвоевременным, так как в начальной его стадии выявляемые симптомы крайне неспецифичны. Кроме того, синдром гипотиреоза может имитировать различные нетиреоидные заболевания, что связано с полиорганностью поражений, обнаруживаемых в условиях дефицита гормонов ЩЖ.

Диагностика гипотиреоза

Для установления диагноза гипотиреоза бывает достаточно провести определение концентраций ТТГ и свободного Т4. Причем принимая во внимание тот факт, что повышение уровня ТТГ – это весьма чувствительный маркер

Таблица 1. Степени тяжести первичного гипотиреоза
Table 1. Severity of primary hypothyroidism

1. Субклинический (ТТГ повышен, свободный Т4 нормальный)
2. Манифестный (ТТГ повышен, свободный Т4 понижен, есть клинические проявления гипотиреоза):
 - компенсированный медикаментозно (ТТГ в пределах нормы)
 - декомпенсированный
3. Тяжелый гипотиреоз (осложненный)

первичного гипотиреоза, измерение именно ТТГ считается наилучшим способом диагностики данного состояния. Самым важным дополнительным методом исследования является определение титра антитиреоидных АТ, который во многих случаях «идиопатического» гипотиреоза показывает, что в его основе лежит АИТ.

Дифференциальная диагностика различных форм гипотиреоза основывается в основном на лабораторных показателях.

Иногда при проведении дифференциальной диагностики между первичным и вторичным гипотиреозом выполняют пробу с тиролиберинном. При первичном гипотиреозе после введения ТРГ уровень ТТГ увеличивается выше 25 мЕ/л, при вторичном – уровень ТТГ не изменяется. Нужно помнить, что при первичном гипотиреозе секреторная реакция аденогипофиза на тиролиберин не нарушена и пропорциональна базальной концентрации ТТГ: чем выше ТТГ, тем выше уровень ТТГ после стимуляции тиролиберинном. Поэтому нет необходимости проводить пробу с тиролиберинном для подтверждения диагноза первичного гипотиреоза у больных с *исходно высоким базальным уровнем ТТГ и клиническими признаками гипотиреоза*. При вторичном гипотиреозе гипофизарного генеза реакция на тиролиберин почти всегда отсутствует. Если же прирост концентрации ТТГ после стимуляции нормальный, но уровень ТТГ достигает максимума через 60 мин и более, то можно думать о гипоталамическом гипотиреозе.

Аутоиммунный тиреоидит в составе эндокринологических синдромов

АИТ нередко является составной частью какого-либо эндокринологического синдрома. Обследуя пациента с явлениями снижения функции ЩЖ, следует принимать это во внимание.

Ниже мы приводим перечень и краткую характеристику основных эндокринологических синдромов, в состав которых входит АИТ. Степень выраженности гипотиреоза при них очень вариабельна.

- **Синдром Вейтейкера.** Кандидо-эндокринный синдром, аутоиммунный полиэндокринный синдром, аутоиммунно-доминантный тип наследования. Выявляют у молодых людей или детей с кандидозом. Помимо кандидоза имеют место аутоиммунные поражения надпочечников с клиникой гипокортицизма, ЩЖ с клиникой гипотиреоза, парацистовидных желез с клиникой гипопаратиреоза.
- **Синдром Шмидта.** Щитовидно-надпочечниковый синдром. Является вариантом аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа. Аутоиммунное заболевание коры надпочечников и ЩЖ. Клиника гипокортицизма и гипотиреоза.

Из перечисленных здесь синдромов чаще всего в клинической практике встречается синдром Шмидта. Основными клиническими проявлениями синдрома являются признаки надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза. На самых ранних стадиях заболевания симптомы могут быть стертыми или вообще отсутствовать.

У некоторых больных синдром Шмидта сочетается с сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, несахарным диабетом и другими заболеваниями аутоиммунного генеза.

Лечение синдрома Шмидта сводится к терапии составляющих его заболеваний. Основное правило в лечении синдрома Шмидта состоит в том, что начинать терапию всегда следует с препаратов, компенсирующих недостаточность коры надпочечников, и только добившись компенсации гипокортицизма, присоединять препараты гормонов ЩЖ для лечения гипотиреоза.

Если же начать лечение тиреоидными препаратами на фоне декомпенсированной недостаточности коры надпочечников, можно спровоцировать развитие у больного аддисонического криза. Это связано с тем, что гормоны ЩЖ ускоряют период полураспада глюкокортикоидов в условиях их исходного дефицита, это влияние тиреоидных гормонов может привести к тяжелым последствиям.

Полиорганные нарушения при гипотиреозе

Гипотиреоз и сердечно-сосудистая система

О взаимосвязи между развитием гипотиреоза и ишемической болезни сердца было сообщено около 30 лет назад, тогда же был описан и так называемый синдром микседематозного сердца, включающий в себя брадикардию, низкий вольтаж зубцов на электрокардиограмме, отрицательный зубец T на электрокардиограмме, кардиомегалию и выпот в перикарде. Существует распространенное мнение о том, что гипотиреоз способствует гиперлипидемии и, следовательно, развитию атеросклероза. По данным большинства исследователей, у больных гипотиреозом в крови наблюдаются повышенное содержание холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, фосфолипидов; содержание липопротеидов высокой плотности остается нормальным или снижается. Изменения в липидном спектре объясняются тем, что при гипотиреозе снижается скорость синтеза и особенно распада липидов вследствие сниженной активности липопротеидлипазы, ухудшаются транспорт и выведение атерогенных липидов из организма с желчью. Скорость клиренса липопротеидов низкой плотности при гипотиреозе снижается.

Тем не менее распространенное мнение об атерогенном действии гипотиреоза представляется преувеличенным. У больных гипотиреозом наблюдаются более выраженные явления атеросклероза, как правило, только при наличии сопутствующей артериальной гипертензии.

Показатели периферической гемодинамики одними из первых реагируют на изменения концентрации гормонов ЩЖ. Гипотиреоз сопровождается уменьшением частоты сердечных сокращений. Брадикардия, возникающая при гипотиреозе, легко обратима при достижении эутиреоза.

Другим ранним эффектом при гипотиреозе является изменение общего периферического сопротивления сосудов. Гипотиреоз вызывает повышение общего периферического сопротивления сосудов, с чем в определенной мере связано развитие диастолической артериальной гипертензии. Диастолическая гипертензия при гипотиреозе считается распространенным явлением и выявляется в 15–28%, что приблизительно в 3 раза выше, чем в эутиреоидной популяции. У больных с гипотиреозом и наличием артериальной гипертензии содержание альдостерона и ренина в плазме крови снижено, т.е. *диастолическая гипертензия при гипотиреозе носит гипорениновый характер*.

Предполагаемыми причинами нарушения вазодилатирующей функции при гипотиреозе являются: снижение генерации вазодилатирующих субстанций и/или резистентность к ним сосудистых гладкомышечных клеток; снижение концентрации предсердного натрийуретического пептида.

Изменения сердечного выброса, связанные с гипотиреозом, являются результатом комплексного взаимодействия показателей общего периферического сопротивления сосудов, объема циркулирующей крови и преднагрузки.

Состояние гипотиреоза характеризуется уменьшением числа β-адренорецепторов, с чем связывают более низкую

вероятность развития аритмий. Установлено, что у лиц с гипотиреозом секреция норадреналина и его содержание в плазме крови повышены. Норадреналин, являясь в основном стимулятором адренорецепторов, может способствовать спазму коронарных артерий. Гипотиреоз характеризуется снижением сократительной способности миокарда, уменьшением фракции выброса, развитием застойной сердечной недостаточности. *Эти процессы также подвергаются обратному развитию при восстановлении эутиреоидного статуса, отмечается положительная динамика при эхокардиографии.*

Действию тиреоидных гормонов подвержена и диастолическая функция левого желудочка. Состояние гипотиреоза сопровождается пролонгацией диастолы, увеличением времени изоволюметрической релаксации левого желудочка.

При гипотиреозе нередко наблюдаются два клинически трудноразличимых типа болей за грудиной: истинно кардиогенные, которые могут усиливаться при терапии тиреоидными препаратами, и метаболические, исчезающие в процессе лечения гипотиреоза.

Традиционно считается, что гипотиреоз из-за своего атерогенного действия способствует развитию и прогрессированию ишемической болезни сердца. С другой стороны, недостаток тиреоидных гормонов является своеобразным «фактором защиты» сердца от ишемии благодаря снижению потребности в кислороде, поэтому стенокардия у таких больных встречается реже. Приблизительно у 1/3 больных с ишемической болезнью сердца и гипотиреозом наблюдается уменьшение функционального класса стенокардии или ее исчезновение на фоне компенсации гипотиреоза. Положительный эффект Т4, вероятно, связан с восстановлением эутиреоидного статуса, что снижает пред- и постнагрузку и восстанавливает нарушенный сердечный выброс.

Гипотиреоз и почки

Больные с хронической болезнью почек нередко имеют симптомокомплекс, характерный для гипотиреоза. Причем, исследуя функцию ЩЖ у таких больных, можно выявить определенные изменения в тиреоидных гормонах.

Накопление в организме лекарственных препаратов и их метаболитов, которые влияют на выработку тиреоидных гормонов; снижение выведения йода; изменение связывания гормонов ЩЖ с белками плазмы за счет диспротеинемии – все это лежит в основе так называемого «уремического гипотиреоза» при хронической болезни почек.

Принимая во внимание вероятность развития такого симптомокомплекса при хронической болезни почек, следует дифференцировать его от истинного первичного гипотиреоза. Только при наличии у больного сочетания низкого уровня свободного Т4 с повышенным содержанием ТТГ можно достаточно уверенно поставить диагноз первичного гипотиреоза.

При истинном же длительно некомпенсированном гипотиреозе в почках обнаруживается множество морфологических изменений, которые, как правило, минимизируются или полностью исчезают после восстановления эутиреоза, так же как и изменения в почечной гемодинамике, нередко сопровождающие гипотиреоз. Минимальные сроки для позитивных изменений в морфологических параметрах точно неизвестны, тогда как улучшение почечной гемодинамики наблюдается уже через несколько часов или дней от начала адекватной заместительной терапии гипотиреоза.

Хотя и логично было бы связывать гемодинамические нарушения у больных с гипотиреозом с гистологическими изменениями, наблюдаемыми в почках, о такой связи существует очень мало данных. Учитывая же быстроту улучшения, наступающего после начала лечения, можно полагать, что функциональные сдвиги, такие как снижение минутного объема сердца или повышение сосудистого со-

противления в почках, играют большую роль, чем морфологические изменения.

Гипотиреоз и система органов дыхания

Синдром апноэ во сне сочетается с гипотиреозом в 10–80% случаев. Этот синдром чаще имеет место у мужчин, чем у женщин, хотя собственно гипотиреоз чаще встречается у женщин.

В синдром апноэ во сне входят следующие симптомы:

- Повышенная сонливость днем.
- Ожирение.
- Внезапное засыпание.
- Эпизоды апноэ.
- Гиперкапния и гипоксия.
- Храп.

У больных с гипотиреозом за развитие этого синдрома ответственны два механизма:

1. Обструкция воздухоносных путей из-за избытка мукополисахаридов и пропотевания белка в мышцы языка и глотки.
2. Снижение вентиляции легких за счет снижения активности дыхательного центра.

Таким образом, все больные, страдающие синдромом апноэ во сне, должны проверяться на наличие у них гипотиреоза.

Синдром гипотиреоза, кроме того, существенно осложняет течение и компенсацию бронхиальной астмы, а быстрое восстановление эутиреоидного статуса у больных с астмой может вызывать значительные трудности в ее дальнейшем лечении. В основе этого лежит несколько причин. Во-первых, Т4 может снижать метаболизм простагландинов у больных астмой, потенцируя их влияние на бронхи, во-вторых, как ткани, находящиеся под влиянием катехоламинов, так и метаболизм гидрокортизона в неактивные метаболиты потенцируются повышением Т4. Именно поэтому так важно, чтобы при лечении гипотиреоза у больных с бронхиальной астмой компенсация достигалась более замедленно, чем у других пациентов.

Гипотиреоз и желудочно-кишечный тракт

Желудочно-кишечный тракт играет ключевую роль в физиологии тиреоидных гормонов, так как Т3 и Т4 конъюгируются и экскретируются в желудке и частично деконъюгируются в кишечнике с повторным частичным их всасыванием. Те больные, которые получают экзогенный Т4 по поводу гипотиреоза, не будут компенсированы, если прием препарата будет совпадать по времени с приемом лекарств, снижающих его абсорбцию в желудке. К таким медикаментам относятся практически все металлосодержащие препараты, применяемые у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Подобные взаимодействия могут быть устранены при большом (не менее 3 ч) временном промежутке между приемом препаратов этих групп и Т4.

У больных гипотиреозом нередко встречается дискинезия желчных путей по гипотоническому типу, которая исчезает после компенсации гипотиреоза. При наличии у больного хронического гепатита или цирроза печени гипопальбуминемия, которая имеет место при заболеваниях печени, будет провоцировать увеличение уровня ТТГ, тогда как повышенный уровень билирубина будет оказывать влияние на снижение выработки Т4 и повышение Т3.

Гипотиреоз и костно-мышечная система

При гипотиреозе нередко наблюдается удлинение цикла костного ремоделирования, причем каждому новому циклу сопутствует повышение минерализации костной ткани. Кроме того, из-за пропитывания тканей мукополисахаридами развивается ряд ревматических синдромов, в частности артропатий и миопатий. Артропатия про-

Таблица 2. Дерматологические симптомы при гипотиреозе
 Table 2. Dermatological symptoms in hypothyroidism

Симптом	Причина симптома
Слизистый отек кожи	Нарушение обмена гликозаминогликанов приводит к диффузному скоплению в коже и подкожной клетчатке гликозаминогликанов, хондроитиновой и гиалуроновой кислот. Отеки не сопровождаются трофическими изменениями кожи и образованием «ямки» при надавливании
Серовато-желтоватый оттенок кожи	Накопление каротина
Дистрофические изменения ногтей	Нарушение обмена серы в процессе формирования кератина ногтевых пластинок
Сухость кожи	Снижение секреторной активности потовых желез
Ломкость волос	Дистрофия волосяных фолликулов без фолликулярного кератоза

является небольшой болью в суставах, припуханием мягких тканей, иногда появлением невоспалительного выпота в полости суставов. Обычно поражаются коленные, голеностопные и мелкие суставы кистей. Миопатия выражается в мышечной слабости, без четкой атрофии, напротив, при декомпенсированном гипотиреозе иногда наблюдается гипертрофия мышц, обусловленная отложением в них мукопротеинов (синдром Гоффманна).

Лабораторные признаки воспаления обычно не выражены. У больных с гипотиреозом могут иногда наблюдаться повышение «мышечных» ферментов и асимптомная гиперурикемия, проходящая на фоне компенсации гипотиреоза. В том случае, если причиной первичного гипотиреоза является ХАИТ, следует помнить о том, что данное заболевание достаточно часто сочетается с такими ревматологическими заболеваниями, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена и др. В свою очередь, наличие этих заболеваний у пациента должно служить поводом для исследования у него функции ЩЖ.

Физическая работоспособность больных с гипотиреозом снижена, однако причины ее снижения различны. Одной из возможных причин сниженной толерантности к физической нагрузке при недостаточной функции ЩЖ могут служить атрофические изменения скелетных мышц.

Дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению экспрессии генома тяжелых цепей миозина, перераспределению его изоформ, подавлению белкового синтеза и, следовательно, мышечного роста. Кроме того, при дефиците гормонов ЩЖ нарушается мобилизация свободных жирных кислот из жировой ткани, приводя к недостаточному поступлению липидов в скелетные мышцы, что также может играть определенную роль в снижении работоспособности.

Гипотиреоз и кожа

Изменения кожи и ее придатков при гипотиреозе следует дифференцировать от таких заболеваний, как микседематозный лихен, фолликулярный муциноз, амилоидный лихен, вторичных муцинозов, лимфостаза. Данные заболевания имеют массу схожих с гипотиреозом симптомов, однако в их основе лежат различные патогенетические механизмы. В табл. 2 мы приводим объяснение некоторых кожных симптомов, имеющих место при гипотиреозе.

Гипотиреоз и психоневрологический статус

Состояние гипотиреоза, как явного, так и субклинического, оказывает влияние на психоневрологический статус пациентов. Нередко гипотиреоз имеет манифестацию в виде тех или иных психических нарушений. Нераспознанный гипотиреоз составляет 0,3–3% среди всех психических больных. Очень часто выявляют так называемую «обратимую» деменцию у людей среднего и пожилого возраста с гипотиреозом. Гипотиреоз может проявляться только расстройством некоторых когнитивных функций, связанных с памятью, а также поведенческих нарушений. У лиц, страдающих депрессией и субклиническим гипотиреозом, течение болезни нередко характеризуется наличием паниче-

ских атак, чего не бывает у эутиреоидных больных. Отмечается более низкий эффект от антидепрессивной терапии у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению с больными, имеющими нормальную функцию ЩЖ.

Поскольку наличие депрессии выявляется при гипотиреозе в 8–17% случаев, целесообразно проводить определение тиреоидных гормонов и ТТГ всем больным с депрессией, возникшей впервые, даже при отсутствии клинических признаков заболеваний ЩЖ.

При шизофрении, сочетающейся с гипотиреозом, с целью повышения эффективности специфического лечения рекомендуется одновременно с ним корректировать тиреоидный статус больных Т4. Причем дозу Т4 надлежит доводить до поддерживающей в достаточно быстрые сроки: это будет потенцировать эффект антидепрессантов.

Лечение

В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ (в том числе иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и т.д.), доказавшие свою эффективность.

При симптомах тиреотоксикоза, а также ряду пациентов с субклиническим и малосимптомным тиреотоксикозом (пожилым пациентам, пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы) целесообразно назначение β-адреноблокаторов.

Основное лечение АИТ заключается в компенсации первичного гипотиреоза, стандартом которого является заместительная терапия гормонами ЩЖ. Лечение гипотиреоза является заместительным и пожизненным.

Препаратом выбора является перорально назначаемый левотироксин (LT4) натрия. Этот препарат занимает лидирующие позиции в силу эффективности в плане разрешения симптомов гипотиреоза, длительного опыта использования, данных об отдаленной эффективности, благоприятном профиле побочных эффектов, простоте приема, высокой биодоступности, большом периоде полужизни и крови и низкой стоимости.

Период полувыведения Т4 составляет 6–7 дней, Т3 – 1–2 дня. Этот период удлиняется при гипотиреозе. Основные побочные действия препаратов тиреоидных гормонов: уменьшение массы тела, сердцебиение, тремор, гиперкинезы, повышенная возбудимость, диарея.

LT4 натрия представляет собой синтетический Т4 (натриевая соль Т4), который полностью идентичен Т4, продуцируемому ЩЖ. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, причем при гипотиреозе его всасывание не нарушено. На фоне заместительной терапии Т4 концентрация Т3 сохраняется постоянной. Это представляет важным достоинством, поскольку при назначении Т3 уровень его в крови меняется и может быть ответственным за ряд побочных эффектов. Режим дозирования препарата устанавливается индивидуально, с учетом тех возможных ситуаций, когда потребность в Т4 может изменяться (табл. 3).

Основная задача лечения – восстановление нормальных физиологических функций всех органов и систем, нару-

шенных вследствие гипотиреоза. И при первичном, и при вторичном (третичном) гипотиреозе основа лечения – адекватная заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов. Критерием адекватности лечения служит исчезновение клинических и лабораторных проявлений гипотиреоза.

При манифестном гипотиреозе (повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4) показана заместительная терапия LТ4 в средней дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела пациента.

При начале заместительной терапии LТ4 необходимо учитывать такие факторы, как масса тела пациента, тощая масса тела, наличие беременности, степень повышения уровня ТТГ, возраст, общее состояние здоровья, включая наличие сердечной патологии. Кроме того, исходя из этих факторов необходимо выбрать целевой уровень ТТГ.

Итак, терапию начинают с небольшой дозы, у пожилых она составляет 12,5 мкг/сут. Препарат принимается утром, натощак. Доза постепенно увеличивается до поддерживающей (у молодых больных за 4 нед, у пожилых – за 2 мес, а иногда, при наличии сопутствующей кардиальной патологии, за 3–4 мес). Оценивать уровень ТТГ на фоне лечения следует не раньше чем через 1,5–2 мес от начала терапии. Далее исследовать этот показатель нужно с интервалом 1 раз в 6 мес.

В табл. 4 представлен начальный этап лечения гипотиреоза.

Тяжесть и длительность гипотиреоза являются основными критериями, определяющими тактику врача в момент начала лечения.

Чем тяжелее гипотиреоз и чем дольше он был некомпенсирован, тем выше будет общая восприимчивость организма к тиреоидным гормонам, и особенно это относится к кардиомиоцитам. Поэтому процесс адаптации к препарату должен быть постепенным и плавным, независимо от возраста пациента. При лечении гипотиреоза необходимо учитывать особенности каждого пациента и ориентироваться на создание оптимальных условий жизнедеятельности, а не на абсолютные показатели лабораторных данных.

При назначении LТ4 пациенту с гипотиреозом нужно выяснить, какие еще медикаменты он получает, поскольку многие препараты могут увеличивать потребность в Т4 (табл. 5). Если не учитывать этот эффект, компенсация гипотиреоза может быть затруднена.

Помимо указанных выше препаратов, увеличивающих потребность в Т4, существуют и другие медикаменты, которые широко используются в клинической практике и могут при определенных обстоятельствах влиять на функцию ЩЖ, имитируя синдром гипотиреоза. У пациентов, получающих эти лекарства, судить об истинном тиреоидном статусе можно только после их отмены (табл. 6).

Иногда не удается достичь эутиреоидного состояния у пациента с аритмиями, не ухудшая состояния сердечно-сосудистого заболевания. В таких случаях бывает достаточно достичь клинически эутиреоидного состояния при сохранении слегка повышенного уровня ТТГ.

Для пожилых пациентов обычно требуется меньшая доза LТ4, иногда менее 1 мкг/кг массы тела в день. Следует помнить, что нормальный уровень ТТГ у пожилых пациентов несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, т.е. в качестве целевого может быть выбран более высокий уровень ТТГ.

Пациенты, которые подверглись резекции кишечника и имеют синдром тонкой кишки (или мальабсорбцию любой этиологии), часто требуют увеличения дозы LТ4 для поддержания эутиреоидного состояния.

У некоторых пациентов с впервые выявленной или декомпенсированной надпочечниковой недостаточностью может отмечаться компенсаторное изолированное повышение уровня ТТГ независимо от наличия АТ к ткани

Таблица 3. Ситуации, при которых может измениться потребность организма в Т4

Table 3. Situations in which the body's need for T4 can change

Повышение потребности в Т4
<ul style="list-style-type: none"> • Снижение абсорбции в кишечнике (заболевания слизистой оболочки тонкой кишки и после операций на тонкой кишке) • Поносы при диабете • Цирроз печени • Беременность • Прием препаратов, снижающих абсорбцию: <ul style="list-style-type: none"> - холестирамин - сукральфат - окись алюминия - сульфат железа • Препараты, увеличивающие выведение неметаболизированного Т4 <ul style="list-style-type: none"> - рифампицин - карбамазепин - возможно, фенитоин • Препараты, блокирующие конверсию Т4 в Т3 <ul style="list-style-type: none"> - амиодарон - дефицит селена
Снижение потребности в Т4
<ul style="list-style-type: none"> - Пожилой возраст - Ожирение

Таблица 4. Начальный этап заместительной терапии у больных гипотиреозом

Table 4. Initial stage of replacement therapy in patients with hypothyroidism

Больные без кардиальной патологии моложе 65 лет
Доза Т4 назначается из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела Ориентировочная начальная доза: <ul style="list-style-type: none"> • женщины – 50–75 мкг/сут • мужчины – 75–100 мкг/сут
Больные с кардиальной патологией и/или старше 65 лет
Начальная доза – 12,5 мкг в день (увеличивать по 12,5 мкг с интервалом 2 мес до нормализации уровня ТТГ и при появлении или ухудшении кардиальных симптомов провести коррекцию терапии)

ЩЖ, которое не следует расценивать как проявление первичного гипотиреоза и не требует назначения Т4. Данные изменения связаны с потерей ингибирующего действия глюкокортикоидов на секрецию ТТГ.

В связи с этим при одновременном выявлении надпочечниковой недостаточности и первичного гипотиреоза в первую очередь назначается терапия минерало- и глюкокортикоидами. Препараты LТ4 присоединяются при необходимости после полной компенсации ХНН.

При выявлении стойкого субклинического гипотиреоза тактика ведения пациентов может быть различной.

Согласно (данным клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу Европейской тиреоидной ассоциации) устоявшимся представлениям выделяют две стадии субклинического гипотиреоза в зависимости от уровня ТТГ: легкое повышение ТТГ (4,0–10,0 мЕд/л) и более выраженное повышение ТТГ (>10,0 мЕд/л).

Лицам 70 лет и моложе при выявлении ТТГ<10 мЕд/л терапия LТ4 может быть назначена при наличии симптомов, предположительно связанных с гипотиреозом. У таких пациентов спустя 3–4 мес после достижения целевого уровня ТТГ необходима оценка ответа на проводимую терапию. При сохранении на этом фоне исходной симптоматики LТ4 в большинстве случаев должен быть отменен. При продолжении терапии определение уровня ТТГ рекомендуется проводить не реже чем ежегодно.

Для пациентов 70 лет и моложе при выявлении уровня ТТГ≥10 мЕд/л заместительная терапия Т4 целесообразна и при отсутствии каких-либо симптомов, с ежегодным контролем ТТГ.

Таблица 5. Медикаменты, увеличивающие потребность в Т4
Table 5. Medicines that increase the need for T4

Механизм	Препарат
Увеличение всасывания Т4 в желудочно-кишечном тракте. Требуется увеличение дозы Т4	Гидроксид алюминия, сульфат железа, холестирамин
Увеличение метаболизма Т4 в печени. Требуется увеличение дозы Т4	Фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, карбамазепин
Блокада рецепции как истинных катехоламинов, так и образующихся из Т4 псевдомедиаторов, подобных катехоламинам. Требуется увеличение дозы Т4	Пропранолол

Таблица 6. Лекарственные препараты, влияющие на функцию ЩЖ
Table 6. Drugs affecting thyroid function

Препарат	Влияние на ЩЖ
Йодсодержащие препараты и рентгеноконтрастные вещества	Индукция гипотиреоза за счет ингибирования синтеза и секреции гормонов ЩЖ (Иногда йодиды могут вызывать и феномен «йод-базедов»)
Препараты лития	Подавляют секрецию Т4 и Т3 и снижают превращение Т4 в Т3
Сульфаниламиды	Оказывают слабое супрессивное влияние на ЩЖ
Салицилаты	Блокируют захват йода ЩЖ, повышают свободный Т4 за счет снижения связывания Т4 с Т4-связывающим глобулином
Бутадион	Влияет на синтез гормонов ЩЖ, снижая его
Стероиды	Снижают превращение Т4 в Т3 с увеличением концентрации неактивного реверсивного Т3
Все β-адреноблокаторы	Замедляют конверсию Т4 в Т3
Фуросемид в больших дозах	Вызывает падение Т4 и свободного Т4 с последующим повышением ТТГ
Гепарин	Подавляет поглощение Т4 клетками

Рис. 1. Аутоиммунный тиреоидит.
Fig. 1. Autoimmune thyroiditis.



Пациентам старческого возраста при легком субклиническом гипотиреозе (ТТГ < 10 мЕд/л), как правило, рекомендуется наблюдение без назначения LT4, а при ТТГ ≥ 10 мЕд/л – терапия LT4 лишь при выраженных симптомах гипотиреоза или при высоком сердечно-сосудистом риске.

У пациентов со стойко сохраняющимся субклиническим гипотиреозом, которым принято решение не назначать LT4, функцию ЩЖ целесообразно оценивать каждые полгода на протяжении первых двух лет, а в дальнейшем ежегодно.

Если у пациентов с субклиническим гипотиреозом, которым не назначена терапия LT4, произошла спонтанная нормализация исходно повышенного уровня ТТГ, то при отсутствии носительства АТ к ЩЖ или зоба в дальнейшем обследовании и повторении определения уровня ТТГ необходимости нет.

Планирование беременности у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Беременность повышает потребность в LT4. Считается, что это вызвано увеличением уровня глобулина, связывающего тиреоидные гормоны, потребностями плода и ускоренным метаболизмом Т4 в фетоплацентарной системе. Потребность в Т4 повышается в течение первых 8 нед беременности и возвращается к исходному уровню через 6–8 нед после родов.

Женщинам с гипотиреозом, планирующим беременность, целесообразно поддерживать уровень ТТГ < 2,5 мЕд/л.

При выявлении субклинического гипотиреоза у пытающейся зачать естественным путем женщины с отсутствием АТ к ЩЖ может быть рекомендована терапия низкими дозами LT4 (25–50 мкг) во избежание прогрессирования гипотиреоза в случае наступления беременности.

При выявлении субклинического гипотиреоза у женщины, планирующей экстракорпоральное оплодотворение или интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида, рекомендуется назначение LT4 для достижения уровня ТТГ < 2,5 мЕд/л.

Женщинам с гипотиреозом следует определить уровень ТТГ сразу при подтверждении беременности и каждые 4 нед всю первую половину беременности и хотя бы один раз в районе 30 нед.

Если женщина уже получает LT4, его дозировку необходимо увеличить на две принимаемые ею дозы в неделю сразу же при наступлении беременности или увеличить ежедневную дозу LT4 на 30–50%. Целью терапии гипотиреоза во время беременности является поддержание уровня ТТГ в пределах триместр-специфических референсных интервалов. Если триместр-специфические нормативы для данной популяции не разработаны, то в качестве верхнего референсного значения допустимо использовать уровень ТТГ 4 мЕд/л.

При выявлении субклинического гипотиреоза на фоне беременности не требуется подтверждения его стойкого характера.

1. Терапия LT4 рекомендуется:

- носительницам АТ-ТПО с уровнем ТТГ выше верхнего триместр-специфического норматива;
- женщинам с отсутствием АТ-ТПО и ТТГ ≥ 10 мЕд/л.

2. Терапия LT4 может рассматриваться:

- при наличии АТ-ТПО и уровне ТТГ > 2,5, но ниже верхнего триместр-специфического норматива;
- при отсутствии АТ-ТПО и уровне ТТГ выше верхнего триместр-специфического норматива, но ниже 10 мЕ/л.

3. Терапия LT4 не рекомендуется:

- при отсутствии АТ-ТПО и уровне ТТГ ниже верхнего триместр-специфического норматива.

Рис. 1 отражает общие подходы к диагностике и лечению АИТ.

Подострый тиреоидит

ПТ (гранулематозный тиреоидит, тиреоидит де Кервена, гигантоклеточный тиреоидит) – заболевание ЩЖ, вызванное вирусной инфекцией. Данное заболевание впервые описано в литературе де Кервеном в 1904 г. и с тех пор носит его имя.

ПТ встречается практически во всех возрастных группах, описаны случаи заболевания в 3 года и в 80 лет. Однако пик заболеваемости приходится на 35–50 лет. Заболевание чаще встречается у женщин, и соотношение женщин и мужчин составляет 6:1. В структуре всей тиреоидной патологии ПТ составляет 5–6%.

Учащение случаев заболевания нередко носит сезонный характер (осень, весна) и бывает сопряжено с эпидемиями гриппа и острой респираторной вирусной инфекции.

Наиболее вероятными возбудителями ПТ являются вирусы Коксаки, эпидемического паротита, аденовирус, вирус гриппа, вирус Эпштейна–Барр. В литературе последних лет описывается генетическая предрасположенность к ПТ. Считается, что более всего предрасположены к нему лица с HLA-Bw35.

Патогенез ПТ имеет в своей основе три процесса:

1. Повреждение фолликулов ЩЖ.
2. Пролiferативное (продуктивное) воспаление.
3. Новообразование фолликулов.

Повреждение фолликулов ЩЖ проявляется дистрофией и некрозом и может быть первичным или вторичным:

- *первичное* – развивается под действием вируса;
- *вторичное* – развивается по двум механизмам:
 - как реакция на адгезию вирусных антигенов на клеточной поверхности тиреоцитов;
 - как результат воспаления.

Основным результатом повреждения является разрушение фолликулов с выходом коллоида в строму ЩЖ («озера» коллоида).

Воспаление. Развивающаяся при ПТ воспалительная реакция имеет экссудативно-продуктивный или продуктивный характер и развивается в результате:

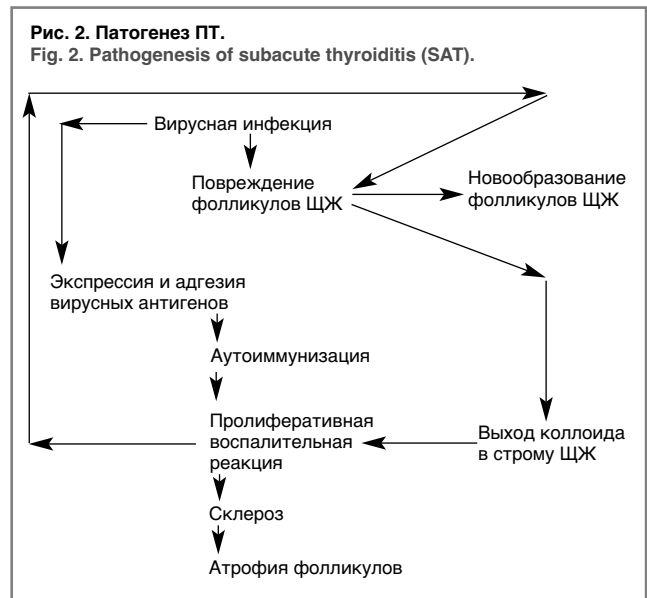
- аутоиммунизации (в ответ на экспрессию вирусных антигенов) – по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа;
- выхода коллоида в строму ЩЖ по типу «реакции на инородное тело».

Воспаление может иметь два основных морфологических варианта:

- 1) межтучное:
 - а) инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами;
 - б) инфильтрация лимфоцитами и макрофагами;
- 2) гранулематозное – образование макрофагальных (гистиоцитарных), гигантоклеточных, смешанно-клеточных гранулем.

При длительном (более 1–2 мес) течении ПТ в ЩЖ развивается склероз разной степени выраженности.

Новообразование фолликулов ЩЖ является компенсаторной реакцией на повреждение. Осуществляется путем интра- или экстрафолликулярной пролиферации тиреоцитов. При выраженном склерозе новообразование фолликулов сменяется их атрофией. Общая схема патогенеза ПТ представлена на рис. 2.



Клиническая картина и физикальное обследование

ПТ де Кервена протекает с высокой температурой, болью в области шеи. Развернутой классической картине заболевания нередко предшествует длительный продромальный период (до нескольких недель). В этот период пациент, как правило, предъявляет жалобы на общую слабость, субфебрильную температуру, боли в горле по типу ларингита, миалгии, боли в суставах. Нередко данные жалобы трактуются и пациентом, и врачом как проявление острой респираторной вирусной инфекции.

По мере прогрессирования заболевания к указанным жалобам присоединяется боль в области шеи (в области проекции ЩЖ, с одной стороны или с обеих сторон). Практически всегда боль иррадирует в ухо или нижнюю челюсть со стороны поражения ЩЖ и усиливается при повороте головы и глотании.

У 70% пациентов на момент начала заболевания (начальная, или острая, стадия) присутствуют симптомы, характерные для тиреотоксикоза, а именно: тахикардия, раздражительность, потливость.

Все описанные жалобы характерны для начальной стадии заболевания. Последующие стадии болезни обычно не имеют выраженных клинических проявлений.

Стадии заболевания:

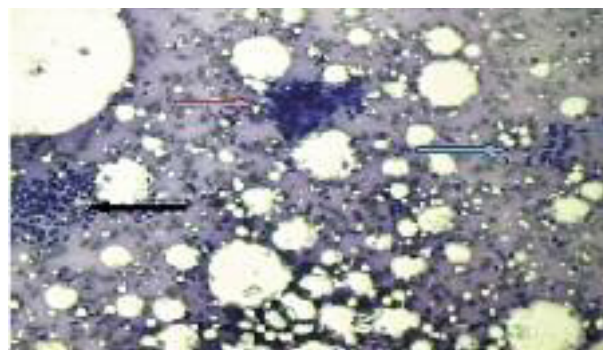
- Начальная стадия (острая, тиреотоксическая). Продолжительность 4–10 нед. В клинической картине преобладают боль в области ЩЖ, тахикардия, субфебрилитет.
- Эутиреоидная стадия (1–3 нед).
- Гипотиреоидная стадия (от 2 до 6 мес, у 30–50% пациентов).
- Стадия выздоровления.

Практически у всех пациентов с указанными жалобами в анамнезе – перенесенная аденовирусная инфекция (острая респираторная вирусная инфекция и др.).

Резко выраженная болезненность в области ЩЖ может препятствовать проведению пальпаторного исследования из-за выраженной болезненности. Если провести пальпаторное исследование ЩЖ все же представляется возможным, то определяют плотный, болезненный участок уплотнения в одной или в обеих ее долях. При пальпации могут определяться и болезненные лимфатические узлы шеи.

Тщательный клинический анализ жалоб, данных анамнеза, физикальное обследование пациента позволяют поставить правильный диагноз ПТ де Кервена. Тем не менее проведение ряда лабораторных и инструментальных методов исследования является необходимым у пациентов с подозрением на это заболевание.

Рис. 3. Цитологическая картина ПТ. Микрофотография, $\times 200$. Видны группы тиреоцитов с дистрофией и некрозом (черная стрелка), гистиоциты (голубая стрелка), гигантская многоядерная клетка (розовая стрелка) и другие клеточные элементы воспаления на бледно-коллоидном фоне
Fig. 3. Cytological picture of SAT. Micrograph, $\times 200$.



Основные методы обследования

- Клинический анализ крови, СОЭ (исходно, через 2–3 дня от начала лечения, далее 1 раз в 10 дней).
- УЗИ ЩЖ (при обращении больного и на разных этапах лечения: через 2–3 нед от начала лечения, через 1 и 3 мес после отмены препаратов).

В клиническом анализе крови при ПТ в подавляющем большинстве случаев отмечается чрезвычайно **ускоренная СОЭ** (>50 мм/ч), при нормальном содержании лейкоцитов, и нормохромная анемия легкой степени тяжести (не всегда). Показатели клинического анализа крови нормализуются на фоне лечения. *Снижение СОЭ служит основным критерием эффективности проводимой терапии.*

При УЗИ ЩЖ для ПТ характерно наличие гипоэхогенных зон с нечеткими контурами в одной или в двух долях ЩЖ. Помимо диагностики УЗИ – это информативный метод в оценке эффективности лечения больных ПТ: нормализация акустической плотности ЩЖ прогностически благоприятна и свидетельствует об эффективности проводимого лечения.

Дополнительные методы обследования

Гормональный анализ крови. При ПТ на начальной (острой, тиреотоксической) стадии заболевания выявляется повышение уровней Т3 и Т4 (что связано с активным разрушением фолликулов ЩЖ) и, соответственно, подавление ТТГ. Когда поступление в кровь гормонов ЩЖ из разрушенных фолликулов прекращается, наступает эутиреоидная стадия заболевания. На этой стадии при проведении гормонального анализа крови выявляют нормальные уровни Т3 и Т4 при сохранении подавленного ТТГ.

В том случае, если в процесс воспаления исходно вовлекается большой участок ткани ЩЖ, эутиреоидная стадия может смениться гипотиреоидной (из-за снижения количества нормально функционирующих фолликулов ЩЖ). Данная стадия характеризуется соответствующими лабораторными параметрами. Иногда на этой стадии может потребоваться заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов. Продолжительность данной стадии – не более 2–6 мес, после чего наступает стадия выздоровления с окончательным восстановлением структуры и функции ЩЖ.

Радиоизотопное сканирование ЩЖ. Сканирование ЩЖ при ПТ дает представление о поглощении радиоактивного йода на разных стадиях заболевания. Крайне редко этот метод исследования включают в диагностический алгоритм в острой стадии заболевания, когда возникают проблемы в верификации диагноза. Проведение радиоизотопного сканирования после установления диагноза, на разных клинических стадиях заболевания не требуется. Изменения в захвате радиоактивного йода на разных стадиях болезни сопряжены с деструктивными и регенера-

торными изменениями, которые поэтапно происходят в ткани ЩЖ при ПТ де Кервена.

Пункционная биопсия ЩЖ. ПТ де Кервена *не является заболеванием, требующим проведения пункционной биопсии.* Необходимость пункционной биопсии ЩЖ может возникнуть лишь в следующих случаях:

- 1) отсутствие эффекта от лечения глюкокортикоидами;
- 2) сочетанные с ПТ узловые образования ЩЖ, подлежащие пункции;
- 3) подозрение на неопластический процесс.

Цитологические признаки ПТ могут быть условно разделены на специфические (патогномоничные) и неспецифические.

К специфическим признакам относят: гигантские многоядерные клетки (производные макрофагов), гистиоциты (тканевые макрофаги, обладающие синтетической активностью – продукция медиаторов иммунного воспаления), разные виды клеток воспаления.

К неспецифическим цитологическим признакам ПТ относят: бледно-коллоидный фон мазка, наличие детрита (исход разрушения фолликулов) и тиреоцитов в разной степени повреждения, наличие элементов соединительной ткани – фрагменты волокнистых структур и фибробласты.

Общая цитологическая картина ПТ представлена на рис. 3.

Лечение

Общепринятых подходов к лечению ПТ на сегодняшний день не существует. ПТ в 2/3 случаев проходит самопроизвольно в течение 2–6 мес, однако имеет выраженную клиническую картину и значительно ухудшает самочувствие пациента. Исходя из этого основной целью лечения являются *скорейшее устранение болевого и воспалительного синдромов, а также предотвращение дальнейших рецидивов заболевания.*

В большинстве случаев ПТ де Кервена имеет выраженную клиническую симптоматику и требует лечения **глюкокортикоидами** (преднизолон) в начальной дозе 30–60 мг в день. Доза преднизолона постепенно снижается под контролем устранения болевого синдрома и СОЭ на 5 мг каждые 2–3 дня до поддерживающей (5–2,5 мг в день).

В процессе снижения дозы преднизолона или его отмены может произойти усиление болевых ощущений у пациента. В этом случае дозу преднизолона увеличивают, а затем вновь снижают.

Лечение преднизолоном в средней дозе 30–40 мг в день приводит к прекращению болевого синдрома уже через 24–72 ч от его начала и является в том числе и диагностическим мероприятием (тест Крайля). Если боль остается, несмотря на лечение, то диагноз ПТ сомнителен и требует уточнения. Общая продолжительность лечения преднизолоном пациентов с ПТ, по данным разных авторов, составляет от 1,5 до 3 мес.

Симптомы тиреотоксикоза на острой стадии ПТ купируются назначением β -адреноблокаторов, тиреостатическая терапия не требуется.

При непрерывно рецидивирующей форме ПТ лечение глюкокортикоидами может продолжаться до 6–12 мес и закончиться оперативным удалением болезненного участка железы. В клинической практике истинно рецидивирующие формы ПТ встречаются крайне редко. Как правило, рецидивы заболевания связаны с его неадекватным лечением.

В редких случаях, как правило, при незначительном болевом синдроме, терапия ПТ может ограничиваться назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Предпочтение отдается препаратам из группы индометацина (ибупрофен). Ибупрофен принимают внутрь после еды по 0,2 г 3–4 раза в день. Суточная доза препарата составляет 0,8–1,2 г. При достижении лечебного эффекта дозу уменьшают до 0,6–0,8 г/сут.

Основные группы лекарственных препаратов, используемых в лечении подострого тиреоидита де Кервена

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоидные препараты обладают разносторонним действием, в том числе и мощным противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, угнетая все фазы воспаления, независимо от причины, вызвавшей его.

Глюкокортикоиды:

1. Ингибируют фосфолипазу А₂ и нарушения в образовании простагландинов и лейкотриенов.
2. Стабилизируют клеточные мембраны, уменьшают проницаемость капилляров, тормозят миграцию нейтрофилов и макрофагов в зону воспаления и их фагоцитарную активность.
3. Угнетают пролиферацию фибробластов и синтез коллагена.
4. Влияют на систему цитокинов, синтез которых моноцитами и макрофагами имеет важное значение для иммунорегуляции и развития воспалительного процесса при ПТ де Кервена.

При интерпретации клинических анализов крови на фоне лечения глюкокортикоидами следует учитывать, что после приема даже одной дозы отмечается снижение уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза и, возможно, небольшим сдвигом формулы влево. Максимум изменений в крови отмечается через 4–6 ч, восстановление исходного состояния – через 24 ч. После завершения курса глюкокортикоидной терапии изменения сохраняются в крови в течение 1–4 нед.

При приеме внутрь преднизолон всасывается быстро и практически полностью. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5–1,5 ч. По глюкокортикоидной активности преднизолон в 4 раза сильнее гидрокортизона, а по минералокортикоидной активности уступает ему. Период полураспада преднизолона в плазме составляет 200 мин, в тканях – 0,5–1,5 сут.

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП чаще всего используются на втором этапе лечения ПТ (при снижении дозы преднизолона до поддерживающей). Как правило, монотерапия НПВП не позволяет излечить ПТ и избежать рецидивов заболевания. Основные механизмы действия НПВП универсальны для большинства препаратов.

НПВП:

1. Предотвращают повреждение клеточных структур, уменьшают проницаемость капилляров.
2. Снижают интенсивность биологического окисления, фосфорилирования и гликолиза.
3. Тормозят синтез или инактивируют медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин, лимфокины, простагландины, факторы комплемента и другие неспецифические эндогенные, повреждающие факторы).
4. Оказывают цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и уменьшению поствоспалительной фазы склеротического процесса.

β-Адреноблокаторы

Используются в острой (тиреотоксической) стадии заболевания в комплексе с преднизолоном. β-Адреноблокаторы ингибируют адренергическое действие тиреоидных гормонов, а также тормозят конверсию Т4 в Т3.

Исход заболевания

При адекватном лечении у 100% пациентов с ПТ де Кервена наблюдается полное выздоровление. Первичный гипотиреоз как исход ПТ развивается редко. Поздние реци-

Рис. 4. ПТ де Кервена.
Fig. 4. De Quervain's thyroiditis.



дивы заболевания – также явление крайне редкое, однако могут возникать и спустя 10 лет после первого эпизода заболевания. Подходы к диагностике и лечению ПТ представлены в рис. 4.

Дифференциальный диагноз ПТ следует проводить с другими воспалительными гранулематозными процессами в ЩЖ: острым гнойным тиреоидитом, свищами ЩЖ, послеродовым и «молчащим» тиреоидитом, специфическими тиреоидитами, амилоидозом и гистиоцитозом.

Прочие тиреоидиты

Острый гнойный тиреоидит

Острый гнойный тиреоидит – редкое острое воспалительное заболевание ЩЖ бактериальной этиологии. Возбудителями в большинстве случаев являются *Staphylococcus aureus*, стрептококки, *Escherichia coli*, реже грибы. В ЩЖ возбудитель попадает гематогенно или лимфогенно при генерализованном (сепсис) или локальном (гнойный тонзиллит, пародонтит) инфекционном процессе. На острый гнойный тиреоидит приходится 1% от всех заболеваний ЩЖ.

Заболевание начинается остро, с подъемом температуры до 38–39°C. Характерны сильные боли в области ЩЖ, нередко односторонние, иррадиирующие в уши, затылок, боль при глотании. При пальпации определяются болез-

ненность, припухлость ЩЖ, гиперемия шеи, увеличение шейных лимфоузлов, возможна флюктуация. Осложнения: гнойный медиастенит, флегмона шеи, сепсис.

Обязательные лабораторные исследования:

- Общий анализ крови (при первичном обращении, затем анализ повторить через 7–10 дней на фоне лечения). Характерны выраженный лейкоцитоз и ускоренная СОЭ.

Обязательные инструментальные исследования:

- УЗИ ЩЖ – при диагностике и окончании лечения.
- Тонкоигольная аспирационная биопсия для уточнения диагноза.

Лечение

Назначают антибиотики вначале широкого спектра, затем в соответствии с чувствительностью флоры, высеянной из биоптата. НПВП. При абсцедировании – вскрытие и дренирование. Прогноз: как правило, полное выздоровление.

Послеродовой, безболевого («молчащий»), цитокининдуцированный тиреоидиты

Послеродовой и безболевого («молчащий») тиреоидиты – аутоиммунные заболевания ЩЖ, морфологически проявляющиеся лимфоцитарной инфильтрацией паренхимы ЩЖ без образования гигантских клеток, а клинически – сменой фаз транзиторного тиреотоксикоза и гипотиреоза.

Послеродовой тиреоидит развивается у 3–5% женщин в послеродовом периоде. В качестве причины послеродового тиреоидита рассматривается избыточная реактивация иммунной системы после естественной гестационной иммуносупрессии, которая у предрасположенных лиц (носительницы АТ-ТПО) приводит к деструктивному аутоиммунному тиреоидиту.

Послеродовой тиреоидит от безболевого отличает лишь его закономерное развитие в послеродовом периоде. Послеродовой тиреоидит манифестирует через 1–3 месяца после родов легким транзиторным тиреотоксикозом, который сменяется гипотиреозом со спонтанной ремиссией через 6–8 мес. Провоцирующие факторы для безболевого («молчащего») тиреоидита неизвестны; этот вариант деструктивного аутоиммунного тиреоидита является полным аналогом послеродового, но развивается вне связи с беременностью.

Причиной цитокининдуцированного тиреоидита является назначение пациенту по поводу различных заболеваний препаратов интерферона, при этом четкой временной связи между развитием тиреоидита и продолжительностью терапии интерферонами не прослеживается: тиреоидит может развиваться как в начале лечения, так и спустя месяцы.

Послеродовой и безболевого тиреоидиты эхографически характеризуются теми же признаками, что и АИТ. Особенностью является низкая васкуляризация при ЦДК. При УЗИ определяется диффузное или мультифокальное снижение эхогенности, при скинтиграфии ЩЖ – диффузное снижение захвата ^{99m}Tc -пертехнетата или ^{123}I .

Транзиторный тиреотоксикоз во всех случаях перечисленных тиреоидитов связан не с выработкой тиреоидстимулирующих АТ, а с деструкцией части фолликулов при воспалительном процессе. В зависимости от фазы течения при гормональном исследовании выявляются тиреотоксикоз и гипотиреоз. В тиреотоксическую фазу назначение тиростатиков (тиамазол) не показано, поскольку гиперфункции ЩЖ при деструктивном тиреотоксикозе отсутствуют. При выраженном сердечно-сосудистой симптоматике назначают β -адреноблокаторы. При гипотиреоидной фазе назначают заместительную терапию ЛТ4. Спустя примерно год делают попытку его отмены: в случае, если гипо-

тиреоз был транзиторным, у пациента сохранится эутиреоз, при стойком гипотиреозе произойдут повышение уровня ТТГ и снижение Т4. У женщин с послеродовым тиреоидитом вероятность его повторения после следующей беременности составляет 50–70%. Примерно у 25–30% женщин, перенесших послеродовой тиреоидит, в дальнейшем развивается хронический вариант АИТ с исходом в стойкий гипотиреоз.

Специфические тиреоидиты (туберкулезный, сифилитический и пр.)

Диагноз ставится на основании характерных признаков основного заболевания и данных пункционной биопсии ЩЖ. Лечение основного заболевания ведет к ликвидации специфического тиреоидита.

Заключение

Актуальность изучения фундаментальных закономерностей развития аутоиммунных заболеваний, а именно биологических механизмов влияния иммунной агрессии на организм обусловлена необходимостью персонализации медицинской помощи пациентам и связана с острой потребностью создания многокомпонентной системы прогнозирования данных расстройств в популяции для их предотвращения, раннего выявления и эффективной коррекции. Это требует использования комплексного междисциплинарного подхода, включающего применение достижений молекулярной генетики, клеточной биологии, медицинской визуализации и целого ряда других фундаментальных и клинических дисциплин. Своевременная диагностика, прогнозирование течения заболевания и индивидуализация рисков позволяют прогнозировать либо полное излечение, либо стойкую компенсацию для многих заболеваний ЩЖ.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Дедов И.И., Трошина Е.А., Юшков П.В. и др. Диагностика заболеваний щитовидной железы (атлас). М.: Видар, 2000. [Dedov I.I., Troshina E.A., Yushkov P.V. et al. Diagnosis of thyroid gland diseases (atlas). Moscow: Vidar, 2000 (in Russian).]
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. М., 2002. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Gerasimov G.A. et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults. Moscow, 2002 (in Russian).]
3. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Endocrinology. National leadership. Ed. I.I.Dedov, G.A.Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
4. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу Европейской тиреоидной ассоциации 2013 года. Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2013; 9 (4). [Fadeev V.V. Po materialam klinicheskikh rekomendatsii po subklinicheskomu gipotireozu Evropeiskoi tireoidnoi assotsiatsii 2013 goda. Klinicheskaja i eksperimental'naja tireoidologija. 2013; 9 (4) (in Russian).]
5. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Свириденко Н.Ю. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии (в схемах). Заболевания щитовидной железы. Справочник поликлинического врача. 2017; 6. [Troshina E.A., Platonova N.M., Abdulkhabirova F.M., Sviridenko N.Iu. Algoritmy obsledovaniia i lecheniia patsientov v endokrinologii (v skhemakh). Zabolevaniia shchitovidnoi zhelezy. Handbook for Practitioners Doctors. 2017; 6 (in Russian).]
6. Свириденко М.А., Панфилова Е.А., Трошина Е.А. Хронический аутоиммунный тиреоидит. В кн.: Сборник методических рекомендаций. Под ред. Е.А.Трошиной. М., 2017.

- [Sviridonova M.A., Panfilova E.A., Troshina E.A. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Collection of guidelines. Ed. E.A.Troshina. Moscow, 2017 (in Russian).]
- Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полигланулярные синдромы взрослых. В кн.: Сборник методических рекомендаций. Под ред. Е.А.Трошиной. М., 2017. [Larina A.A., Troshina E.A., Ivanova O.N. Autoimmune polyglandular syndromes of adults. In: Collection of guidelines. Ed. E.A.Troshina. Moscow, 2017 (in Russian).]
 - Терещенко И.В., Цепелев В.В., Иванова Э.С. О субклиническом гипотиреозе у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 1993; 33 (11): 45–7. [Tereshchenko I.V., Tsepelev V.V., Ivanova E.S. O subklinicheskom gipotireoze u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Kardiologiya. 1993; 33 (11): 45–7 (in Russian).]
 - Дифференциальная диагностика кожных болезней. Под ред. Б.А.Беренбейна, А.А.Студницина. М., 1989. [Differential diagnosis of skin diseases. Ed. B.A.Berenbein, A.A.Studnitsina. Moscow, 1989 (in Russian).]
 - 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
 - Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 11: 1–207.
 - Bahn RS, Burch HB, Cooper DS et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21.
 - Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2016 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
 - Pearce SH, Brabant G, Duntas L et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 215–28.
 - Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–125.
 - Lazarus J, Brown RS, Daumerie C et al. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р. мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Панфилова Елена Александровна – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: e4erepanova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2770-1205>

Михина Маргарита Сергеевна – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: docmikhina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4382-0514>

Свиридонова Марина Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Elena A. Panfilova – National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: e4erepanova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2770-1205>

Margarita S. Mikhina – National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: docmikhina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4382-0514>

Marina A. Sviridonova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019