

Гипотиреоз: современное состояние проблемы

Е.В. Бирюкова✉, ORCID: 0000-0001-9007-4123, e-mail: lena@obsudim.ru

Д.В. Килейников

И.В. Соловьева, ORCID: 0000-0002-2125-622X

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

В статье отражены вопросы эпидемиологии, классификации, клиники гипотиреоза. Частота гипотиреоза значительно растет с возрастом. Наиболее распространенной формой является первичный гипотиреоз, вызванный патологическим процессом в самой щитовидной железе. Вторичный гипотиреоз или третичный обусловлен недостаточностью секреции тиреотропного гормона (ТТГ), или тиролиберина. В статье рассмотрены основные причины первичного и вторичного гипотиреоза. Самая частая причина первичного гипотиреоза – аутоиммунный тиреоидит, который может развиваться как отдельно, так и одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями, в рамках полигланулярного синдрома. Отдельного внимания заслуживает изменение тиреоидного статуса как следствие неблагоприятных побочных реакций при использовании ряда препаратов. Подняты вопросы о механизмах развития тиреоидной недостаточности как результата неблагоприятных побочных реакций при использовании ряда препаратов (препараты лития, йодосодержащие соединения, ингибиторы тирозинкиназы и др.). Недиагностированный гипотиреоз является фактором риска прогрессирования уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. Тяжесть клинических проявлений определяется выраженностью дефицита тиреоидных гормонов. Существенных клинических отличий между выраженными формами первичного и вторичного гипотиреоза нет. В зависимости от степени поражения вторичный гипотиреоз может осложниться другими проявлениями гипоталамо-гипофизарных нарушений, равно как последние могут включать на определенном этапе их развития понижение секреции антидиуретического гормона. Обсуждаются сложности диагностики заболевания, поскольку гипотиреоз нарушает функционирование большинства органов и систем организма (костно-мышечной, сердечно-сосудистой, мочевыводящей системы, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы) и может маскироваться различными заболеваниями. Окончательный диагноз гипотиреоза уточняется рядом лабораторных и инструментальных исследований. Для лечения гипотиреоза любой этиологии используется заместительная терапия левотироксином.

Ключевые слова: гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, ТТГ, тиреоидные гормоны, медикаментозно-индуцированный гипотиреоз, заместительная терапия, левотироксин

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы. *Медицинский совет.* 2020;(7):96–107. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-96-107.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypothyroidism: current state of the problem

Elena V. Biryukova✉, ORCID: 0000-0001-9007-4123, e-mail: lena@obsudim.ru

Denis V. Kileynikov

Inna V. Solovyeva, ORCID: 0000-0002-2125-622X

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

The article presents the issues of epidemiology, classification, and clinic of hypothyroidism. The frequency of hypothyroidism increases significantly with age. The most common form is primary hypothyroidism, caused by a pathological process in the thyroid gland itself. Secondary hypothyroidism or tertiary hypothyroidism is caused by insufficient secretion of thyroid-stimulating hormone (TSH), or thyrotropin-releasing hormone. The article deals with the main causes of primary and secondary hypothyroidism. The most common cause of primary hypothyroidism is autoimmune thyroiditis, which can develop both separately and simultaneously with other autoimmune diseases, as part of polyglandular syndrome. Special attention should be paid to the change of thyroid status as a result of adverse side reactions when using a range of drugs. The questions about the mechanisms of thyroid insufficiency development as a result of unfavorable side reactions when using a number of drugs (lithium preparations, iodine-containing compounds, tyrosine kinase inhibitors, etc.) have been raised. Undiagnosed hypothyroidism is a risk factor for the progression of already existing cardiovascular diseases. The severity of clinical manifestations is determined by the severity of thyroid hormone deficiency. There are no significant clinical differences between the pronounced forms of primary and secondary hypothyroidism. Depending on the degree of lesion, secondary hypothyroidism may be complicated by other manifestations of hypothalamic-pituitary disorders, as well as the latter may include a decrease in the secretion of antidiuretic hormone at a certain stage of their development. Diagnostic difficulties are discussed, as hypothyroidism disrupts the functioning of most organs and systems of the body.

(musculoskeletal, cardiovascular, urinary, gastrointestinal, central and peripheral nervous systems) and can be masked by various diseases. The final diagnosis of hypothyroidism is clarified by a number of laboratory and instrumental studies. Substitution therapy with levothyroxine is used to treat hypothyroidism of any etiology.

Keywords: hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, TSH, thyroid hormones, drug-induced hypothyroidism, substitution therapy, levothyroxine

For citation: Biryukova E.V., Kileynikov D.V., Solov'yeva I.V. Hypothyroidism: current state of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):96–107. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-96-107.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гипотиреоз – одно из самых распространенных заболеваний эндокринной системы.

Несмотря на хорошо изученные этиологию, патогенез и несложную диагностику, в ряде случаев заболевание остается долго не распознанным, что обусловлено медленным нарастанием тиреоидной недостаточности и, соответственно, выраженности клинической картины. Биологическое действие тиреоидных гормонов очень разнообразно: активируя транскрипцию многочисленных генов, они участвуют в регуляции основных физиологических процессов в организме, поэтому их дефицит может проявляться широким разнообразием клинических проявлений и симптомов и имитировать заболевания практически всех систем организма. Интересно, что гипотиреоз является первым эндокринным заболеванием, при котором стала использоваться заместительная терапия.

Первое описание гипотиреоза было сделано В. Галлом в 1873 г. [1]. Позднее В. Ордом был предложен термин «микседема» (*муха* – слизь, *oidema* – опухание, отек; *греч.*) – слизистый отек кожи и подкожной клетчатки (рис. 1). В наши дни этот термин используется для характеристики наиболее тяжелых форм тиреоидной недостаточности.

Это одно из частых заболеваний щитовидной железы: распространенность, по данным различных исследований, составляет от 0,2 до 3,7% и зависит от возраста, пола,

уровня потребления йода [2, 3]. Ежегодная заболеваемость первичным гипотиреозом составляет 3,5 на 1 тыс. женщин и 0,6 на 1 тыс. мужчин. Частота гипотиреоза значительно растет с возрастом. В возрастной популяции старше 60 лет с учетом субклинических форм может достигать 6–12% случаев, чаще у женщин [4, 5]. Фрамингемское исследование выявило гипотиреоз (ТТГ > 10 мЕд/л) у 5,9% женщин и 2,4% мужчин старше 60 лет [6].

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Значительно чаще встречается первичный гипотиреоз (95%), вызванный патологическим процессом в самой щитовидной железе (ЩЖ) [4, 7]. Патология ЩЖ может выявиться с рождения (врожденный гипотиреоз) при наличии эмбриопатии ЩЖ (агенезия, гипогенезия, дистопия) или врожденной несостоятельности ферментативных систем, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов. Причиной врожденного гипотиреоза могут быть мутации генов, которые приводят к нарушениям закладки, миграции, дифференцировки ЩЖ; дефектам биосинтеза тиреоидных гормонов (TTF1, TTF2, PAX-8, NIS, TPO, ген йодтирозиндейодиназы) [8].

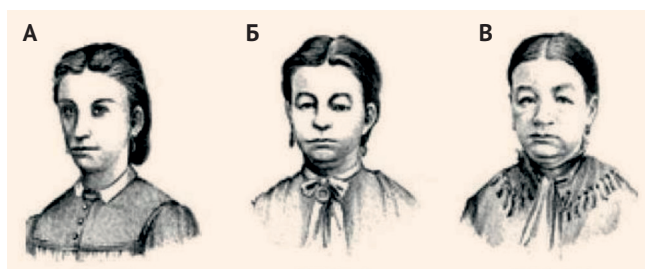
У взрослых самая частая причина первичного гипотиреоза – аутоиммунный тиреоидит (АИТ), распространенность которого, по данным разных исследований, несмотря на некоторую разницу в поле, возрасте, расе и потреблении йода, достигает около 5% среди населения [7, 9, 10]. Естественная картина развития АИТ – постепенное снижение функции ЩЖ до явного гипотиреоза со скоростью прогрессирования около 2–4% за год [9]. Следует помнить, что АИТ может развиваться как отдельно, так и одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями, например в рамках полигланулярного синдрома [10].

К другим причинам гипотиреоза вследствие разрушения ЩЖ относятся тиреоидэктомия, терапия радиоактивным йодом, внешнее облучение при лучевой терапии злокачественных новообразований вне ЩЖ. Всегда необходимо помнить, что о стойком характере гипотиреоза можно судить не ранее чем через 6 мес. после подобных вмешательств [11–13].

После тиреоидэктомии или значительной ее части у прооперированного пациента (предельно-субтотальная резекция) развивается послеоперационный гипотиреоз, вероятность развития которого определяется целью и

● **Рисунок 1.** Первые фотографии пациентки с гипотиреозом (1878) (А – в возрасте 24 лет без проявлений гипотиреоза, Б, В – четыре года и семь лет спустя соответственно; цит. по Lindholm J., Laurberg P.)

● **Figure 1.** The first photographs of a patient with hypothyroidism (1878) (A – at the age of 24 without hypothyroidism, B, C – four years and seven years later, respectively; cit. ex Lindholm J., Laurberg P.)



● **Таблица 1.** Гипотиреоз, обусловленный применением лекарственных средств

● **Table 1.** Drug-induced hypothyroidism

Первичный гипотиреоз	Вторичный гипотиреоз
<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение биосинтеза и/или высвобождения тиреоидных гормонов Тионамиды Йодосодержащие средства (амиодарон, рентгеноконтрасты, противоамебные средства) Соли лития Антибиотики из группы тетрациклинов Аминоглутетимид Противотуберкулезные препараты (этионамид) • Иммунные механизмы Иммунотропные средства: препараты α-интерферона, рекомбинантного интерлейкина-2 человека • Другие механизмы Лекарственно-индуцированный тиреоидит Повышение активности дейодиназы III Ингибиторы тирозинкиназы 	<ul style="list-style-type: none"> • Подавление синтеза ТТГ Ретиноиды, бексаротен • Иммунные механизмы Моноклональные антитела, блокирующие ингибиторную молекулу CTLA-4 на лимфоцитах

объемом операции. После гемитиреоидэктомии частота встречаемости гипотиреоза составляет от 5 до 40% и зависит от периода времени, прошедшего от оперативного вмешательства. Показано, что у 67–90% больных тиреоидная недостаточность наблюдается через 12 мес. после операции [11, 12].

Нарушения функции ЩЖ в ответ на воздействие внешнего и внутреннего ионизирующего излучений по механизму своего развития и клиническим проявлениям отличаются от гипопункции ЩЖ другого происхождения. В частности, пострадиационный гипотиреоз может развиваться в отдаленные сроки после облучения (через 6–7 лет), что требует соответствующей оценки функции ЩЖ в динамике. В этих случаях гипотиреоз может возникать при значительно меньших дозах облучения ЩЖ (9,0–15,0 Гр), нежели чем при применении радиоактивного йода с лечебной целью (35–40 Гр) [13].

ДРУГИЕ ФОРМЫ ГИПОТИРЕОЗА

Гораздо реже наблюдается вторичный гипотиреоз или третичный (около 5%), обусловленный недостаточностью секреции тиреотропного гормона (ТТГ) аденогипофиза, или тиролиберина. При дифференциальной диагностике эти различия не так существенны, поэтому вторичный и третичный гипотиреоз объединяют в центральную форму [14, 15]. Эта форма гипотиреоза может возникнуть при воспалительных, травматических или деструктивных поражениях гипоталамо-гипофизарной области (некроз, опухоль, кисты, кровоизлияние, хирургические вмешательства, облучение). После лучевой терапии опухолей головного мозга центральный гипотиреоз развивается в 65% случаев, в т. ч. и спустя годы после проведенного лечения. В ряде случаев центральный гипотиреоз может быть обусловлен гипофизарной недостаточностью и сопровождаться отсутствием секреции и других тропных гормонов, а также развитием несахарного диабета [2].

Причина периферического гипотиреоза – резистентность тканей и органов к действию тиреоидных гормонов или образование антител к ним; эта форма заболевания встречается на практике крайне редко [2].

Отдельного внимания заслуживает изменение тиреоидного статуса как следствие неблагоприятных побочных реакций при использовании ряда препаратов [16]. В списке лекарственных средств, которые могут повлиять на функционирование системы «гипоталамус – гипофиз – ЩЖ»: препараты лития, йодосодержащие соединения, в т. ч. рентгеноконтрастные препараты и др. (табл. 1) [17–20].

В настоящее время существует проблема медикаментозно-индуцированного гипотиреоза у больных с гемобластозами, лимфомами, злокачественными опухолями, с хроническим вирусным гепатитом, ВИЧ-инфекцией. В связи с достижениями в области молекулярной биологии и иммуноонкологии в клинической практике появились эффективные препараты, действие которых затрагивает сложные иммунные процессы, а их возможные нежелательные эффекты имеют иммуноопосредованные механизмы, что может потенциально повлиять на функционирование оси «гипофиз – ЩЖ» [17, 20]. В частности, терапия ингибиторами киназ, по данным разных авторов, может приводить в 14–85% случаев к тиреоидной недостаточности, которая может быть транзиторной или стойкой [17].

Механизмы, ответственные за медикаментозный гипотиреоз, по мнению Rizzo L.F.L., можно суммировать следующим образом [16]:

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

У нормальных людей воздействие фармакологических доз йода обычно приводит к небольшому временному снижению уровня тиреоидных гормонов (эффект Вольфа – Чайкова), которое со временем исчезает. У пациентов с исходно пониженным тиреоидным резервом (аутоиммунный тиреоидит, зоб) на фоне применения йодосодержащих препаратов нарушается адаптационный механизм ауторегуляции, что приводит к гипотиреозу (табл. 2).

● **Таблица 2.** Основные йодосодержащие лекарственные средства

● **Table 2.** Main iodine-containing medications

Группа препаратов	Препарат	Содержание йода
Антиаритмические	Амиодарон	75 мг/табл
Рентгеноконтрастные йодосодержащие средства (РЙС)	Йогексол Другие РЙС для внутривенного введения	350 мг/1 мл 140–380 мг/мл
Антисептические средства	Люголь	6–8 мг/капл
Средства, применяемые в косметологии: антицеллюлитные средства	Целласене	240 мг/капс

К предрасполагающим факторам йод-индуцированного гипотиреоза относят аутоиммунный тиреоидит, предшествующую гемитиреоидэктомию по поводу узлового зоба, наличие в анамнезе послеродового, подострого тиреоидита, медикаментозного тиреоидита, хронической болезни почек (ХБП) [18].

На фоне применения рентгеноконтрастных йодосодержащих средств у 20% пациентов может наблюдаться транзиторное нарушение функции ЩЖ (гипотиреоз, тиреотоксикоз). В этой связи рекомендуется исключить патологию ЩЖ до назначения рентгеноконтрастных исследований, особенно у детей, пожилых пациентов и пациентов с ХБП [16, 19, 21].

Среди побочных эффектов амиодарона особую озабоченность вызывает нарушение функции ЩЖ [20]. Вместе с тем большинство пациентов (около 80%), получающих амиодарон, сохраняют нормальную функцию ЩЖ. Амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АИГ) обычно наблюдается в течение первых 6–18 месяцев лечения, чаще у женщин, у лиц пожилого возраста в районах с достаточным йодным обеспечением [16, 22]. Наличие антител к тиреоидпероксидазе (ТПО) увеличивает риск развития АИГ у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Развитие гипотиреоза чаще связывают с индукцией и прогрессированием аутоиммунного тиреоидита, кроме того, снижение функции ЩЖ может быть обусловлено длительной блокадой органификации на фоне высокой концентрации интратиреоидного йода. Следует знать, что развитие АИГ не приводит к утрате антиаритмической эффективности амиодарона и не является показанием к его отмене. После отмены амиодарона (из-за отсутствия результатов по сердечно-сосудистым эффектам препарата) нормальная функция ЩЖ обычно восстанавливается в течение 2–4 месяцев в 60% случаев, в остальных 40% гипотиреоз может сохраняться еще 5–8 месяцев [23].

Распространенность литий-индуцированного гипотиреоза колеблется от 6 до 52%, обычно развивается субклинический гипотиреоз, хотя в литературе описан случай тяжелого гипотиреоза и микседематозной комы в пожилом возрасте [20, 24].

Точные механизмы, посредством которых препараты α -интерферона индуцируют дисфункцию щитовидной железы, до сих пор не ясны. Было высказано предположение о рекрутировании иммунных клеток (естественных киллеров), способных повреждать ЩЖ или даже оказывать прямое цитотоксическое действие [16, 20, 25]. Поскольку традиционные симптомы дефицита тиреоидных гормонов, такие как усталость и увеличение веса, могут быть связаны врачом с хроническим вирусным гепатитом С или с применением α -интерферона, диагностика гипотиреоза обычно запаздывает.

Одним из распространенных побочных эффектов препаратов α -интерферона является тиреоидит, наблюдаемый в 20–40% случаев, из которых в 5–20% развивается дисфункция ЩЖ [16, 20, 25]. Изменения тиреоидного статуса чаще встречаются у лиц женского пола, могут возникнуть на любом этапе лечения, даже в течение 6 мес. после его прекращения. Персистирующий гипо-

тиреоз часто возникает после прекращения приема препаратов α -интерферона. Медикаментозный тиреоидит с развитием транзиторного гипотиреоза может быть следствием деструктивного процесса, вызванного цитотоксическим действием препарата. Кроме того, обсуждается вклад иммунных механизмов и фактора ишемии на фоне угнетения ангиогенеза посредством блокирования рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), что также отмечено при лечении ингибиторами тирозинкиназы [16, 26].

Ингибиторы тирозинкиназы способствуют развитию тиреоидной недостаточности посредством нескольких механизмов. Наряду с описанными ранее тиреостатическими эффектами (ингибирование поглощения, органификация йода, ингибирование ТПО), ключевую роль имеет ишемия тиреоидной ткани вследствие выраженной регрессии капилляров, обусловленная ингибированием VEGFR, и ускоренный метаболизм тиреоидных гормонов за счет печеночной микросомальной индукции дейодиназы III. Примерно у трети пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы, наблюдается транзиторное повышение уровня ТТГ, которое не требует лечения. Поэтому рекомендуется проводить первичное обследование ЩЖ с последующей оценкой каждые 4 недели в течение 4 месяцев, в дальнейшем каждые 2–3 месяца во время лечения ингибиторами тирозинкиназы [16, 26].

Тяжесть клинических проявлений определяется выраженностью дефицита тиреоидных гормонов. По степени тяжести гипотиреоз делят на следующие виды:

- субклинический гипотиреоз (или латентный) – клинические симптомы могут отсутствовать или слабо выражены; определяется повышенный уровень ТТГ в крови при нормальных показателях тиреоидных гормонов. Встречается у 10–20% населения. Известно, что около 5% случаев субклинического гипотиреоза ежегодно переходит в манифестный, который в течение ближайших 4–8 лет развивается уже у 20–50% пациентов [6, 28];
- манифестный гипотиреоз – сопровождается клиническими проявлениями, определяется повышенный уровень ТТГ и снижение уровня тиреоидных гормонов в крови;
- тяжелый гипотиреоз (длительно существующий) с исходом в гипотиреоидную (микседематозную) кому.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Пациент с гипотиреозом может встретиться в практике врача любого профиля. Причем нередко диагноз ставится с опозданием даже при выраженной симптоматике; большинство исследователей указывает на сроки установления правильного диагноза от нескольких месяцев до 2–3 лет и более от начала заболевания и, соответственно, более позднее начало заместительной терапии [27–29]. Недиагностированный гипотиреоз является фактором риска прогрессирования уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний за счет опосредованной гипергомоцистеинемии, дислипидемии и эндотелиальной дисфункции [30–32]. В этой связи крайне необходимо знать принципы диагностики и методы лечения заболевания.

Многообразие клинических проявлений гипотиреоза обусловлено снижением концентрации тиреоидных гормонов, в результате угнетаются основные метаболические реакции и, что особенно характерно, замедляются окислительные процессы, основной обмен, термогенез, снижается активность различных ферментных систем, общий кровоток. Накопление в тканях и серозных полостях белка и жидкости обуславливается усиленной экстравазацией белков плазмы и недостаточностью лимфооттока [2, 30, 33]. Основным патогенетическим механизмом симптомов тиреоидной недостаточности является развитие так называемого муцинозного (слизистого) отека, что обусловлено снижением клиренса, увеличением синтеза и накоплением гидрофильных гликозаминогликанов в межклеточном веществе дермы и других тканях [27, 29, 33].

Для этого заболевания типична неспецифичность и гетерогенность клинической картины, при этом нарушения функции различных органов и систем могут маскировать основные проявления нарушения функции ШЖ [2, 20, 29]. Заболевание может протекать с поражением кожи, слизистых (дерматопатия), органов чувств (затруднение носового дыхания, снижение остроты слуха), костно-мышечной системы (миопатия), опорно-двигательного аппарата (артралгии, артриты), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (запоры, дискинезии желчных путей), мочевыводящей системы (атония мочевыводящих путей, протеинурия, снижение СКФ), сердечно-сосудистой системы (брадикардия, глухость сердечных тонов), выпот в перикард, центральной и периферической нервной системы (парестезии, невралгии, сонливость, апатичность, ухудшение памяти) [27, 29, 31, 34, 35]. Первыми симптомами тиреоидной недостаточности могут быть постоянное чувство зябкости, апатия, быстрая утомляемость, запоры, меноррагия [2, 27]. Однако на практике встречаются пациенты с настолько яркими проявлениями заболевания, что определение ТТГ в сыворотке крови носит лишь подтверждающий характер.

Больные чаще выглядят значительно старше своих лет. Примечательно, что, несмотря на снижение аппетита, часто отмечается прибавка массы тела, это обусловлено снижением основного обмена (снижение потребления кислорода тканями, расходования и утилизации энергии, термогенеза, физической активности), усилением липогенеза. При длительном дефиците тиреоидных гормонов теряется способность организма поддерживать нормальную температуру тела [27, 36]. Кроме того, потенциальное влияние ТТГ на собственные рецепторы в клетках жировой ткани вызывает дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, что, в свою очередь, стимулирует адипогенез [37].

По мере прогрессирования тиреоидного дефицита формируется характерная внешность пациента с гипотиреозом: одутловатость лица, с грубыми чертами, бледность, сухость (вплоть до ихтиоза) кожи с желтоватой окраской вследствие гиперкаротинемии, редкие волосы, выпадение наружной трети бровей (симптом Хертога), плотные отеки конечностей. Типичны снижение функции потовых и сальных желез, ломкость, исчерченность ногтей, макроглоссия, отпечатки зубов по латеральным краям [2, 7, 27].

Отложение мукополисахаридов в голосовых связках и сухость слизистых оболочек дыхательных путей делают тембр голоса низким, а голос грубым, иногда хриплым. Вследствие муцинозного отека слизистой оболочки носа, слуховой трубы и органов среднего уха у больных с гипотиреозом нередко наблюдается затруднение носового дыхания, снижение остроты слуха.

Диагностическое значение имеет нарушение функционирования сердечно-сосудистой системы: брадикардия, глухость сердечных тонов, выпот в перикард; в случае развития сердечной недостаточности (СН) и тиреогенной анемии пульс может быть учащен [30, 32, 35]. Коронарный и общий кровоток замедлен; систолическое артериальное давление снижено, диастолическое нормально или даже повышено. Сердце нередко увеличено в размерах за счет дилатации желудочков, увеличения объема миокарда в результате отека. Перикардиальный выпот определяется у трети больных с гипотиреозом и характеризуется высоким содержанием белка, холестерина и мукоидного вещества. Перикардит может сочетаться с другими проявлениями полисерозита (плевральный выпот, асцит). Характерны атерогенные сдвиги в липидном спектре крови из-за снижения синтеза жирных кислот и липолиза. Подобные нарушения наблюдаются у некоторых пациентов с субклиническим гипотиреозом [4, 35]. Во сне могут возникать остановки дыхания, поэтому все больные, страдающие синдромом ночного апноэ во сне, должны обследоваться на наличие у них гипотиреоза [34]. При тяжелом течении заболевания формируется «микседематозное сердце» с недостаточностью кровообращения [31]. Относительно редкое развитие СН связано с тем, что патологические изменения в миокарде происходят параллельно снижению скорости основного обмена. При своевременном, оптимальном лечении гипотиреоза патологические изменения миокарда подвергаются обратному развитию [19, 27, 35].

Со стороны ЖКТ, наряду с отеком и атрофией слизистой, характерно замедление времени опорожнения желудка и пассажа пищи по кишечнику, часто определяется гипо-/ахлоргидрия, метеоризм. При гипотиреозе как исходе АИТ может наблюдаться аутоиммунный гастрит, связанный с наличием циркулирующих в крови антител к париетальным клеткам (АПК), внутреннему фактору Кастла. АПК выявляют у 32–40% пациентов с гипотиреозом в исходе АИТ [10, 38]. Иногда наблюдается гепатомегалия. Нарушение моторики способствует дискинезии желчных путей с образованием камней, запорам, редко кишечной непроходимости [38, 39].

При гипотиреозе снижается транспортная функция почек, что приводит к повышению экскреции натрия и снижению экскреции калия. Скорость почечного кровотока, клубочковой фильтрации снижается, объем мочи снижен, характерна атония мочевыводящих путей, что благоприятствует развитию мочевого инфекционного процесса. Нарушения функции почек и секреции антидиуретического гормона могут приводить к гипонатриемии [27, 29, 40, 41].

Изменения опорно-двигательного аппарата характеризуются артралгиями, ригидностью мышц, выпотом в

суставных полостях. Поражение мышц может приводить к развитию клинических проявлений миопатии (проксимальная мышечная слабость, увеличение креатинкиназы, характерные изменения при электромиографии и в мышечных биоптатах) [27, 42].

Из-за ментальных расстройств пациенты не всегда адекватно воспринимают свое состояние. Наблюдается угнетенность, постоянная сонливость, апатичность, ухудшение памяти, депрессия, брадифрения, снижение двигательной активности, реакции, неустойчивая походка, речь замедленна. Извращается сон: появляется сонливость в дневные часы и, напротив, бессонница ночью. Дефицит тиреоидных гормонов влияет и на состояние периферической нервной системы: характерны потеря чувствительности в конечностях, парестезии (обусловлены туннельными невропатиями), невралгии, нарушение вкуса; замедление сухожильных рефлексов используется в диагностике гипотиреоза [43, 44].

Нарушения половой функции у женщин нередко характеризуются меноррагиями, обильными и продолжительными менструациями, часто на фоне ановуляторных циклов. Частота гипотиреоза в структуре тиреоидных нарушений у женщин с бесплодием достигает 78,4%, поэтому детальная оценка функции щитовидной железы должна стать обязательным элементом алгоритма диагностики репродуктивных расстройств [45, 46]. У большинства пациенток с гипотиреозом имеется недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла. Характерна функциональная гиперпролактинемия (до 40% случаев), приводящая к галакторее и аменорее (сочетание первичного гипотиреоза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом – синдром Ван Вика – Росса – Геннеса) [46]. Повышение уровня пролактина вызвано тем, что при снижении концентрации тиреоидных гормонов наблюдается увеличение чувствительности пролактотрофов к тиролиберину, в крови по принципу отрицательной обратной связи возрастает уровень тиролиберина, усиливающего образование и высвобождение ТТГ и пролактина. Кроме того, дефицит Т3 нарушает образование дофамина (пролактинингибирующий фактор) в гипоталамусе, необходимого для пульсирующей секреции рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона. Важно, что указанные нарушения нормализуются соответствующей заместительной терапией тиреоидными гормонами [46, 47].

У больных с гипотиреозом нередко развивается анемия (нормохромная нормоцитарная, гипохромная желездефицитная, В12-дефицитная), что усиливает дистрофические изменения миокарда, еще больше нарушает гемодинамику [27, 29, 48]. Наличие мегалобластов может указывать на сопутствующий аутоиммунный гастрит [38]. Снижение агрегационной способности тромбоцитов, плазменного уровня факторов Виллебранта и IX фактора свертывания в сочетании с повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость.

Нелеченый первичный гипотиреоз изредка приводит к гиперплазии тиреотропных клеток гипофиза. Такие больные могут жаловаться на головную боль, нарушение зрения, а при обследовании у них иногда выявляется

увеличение турецкого седла [49]. После лечения левотироксином все эти проявления исчезают. У таких пациентов концентрация ТТГ значительно повышена и может длительно не приходиться в норму.

При вторичном гипотиреозе щитовидная железа лишена стимулирующего воздействия ТТГ. Как показывает практика, существенных клинических отличий между выраженными формами первичного и вторичного гипотиреоза нет. В зависимости от степени поражения вторичный гипотиреоз может осложниться другими проявлениями гипоталамо-гипофизарных нарушений, равно как последние могут включать на определенном этапе их развития понижение секреции антидиуретического гормона [14].

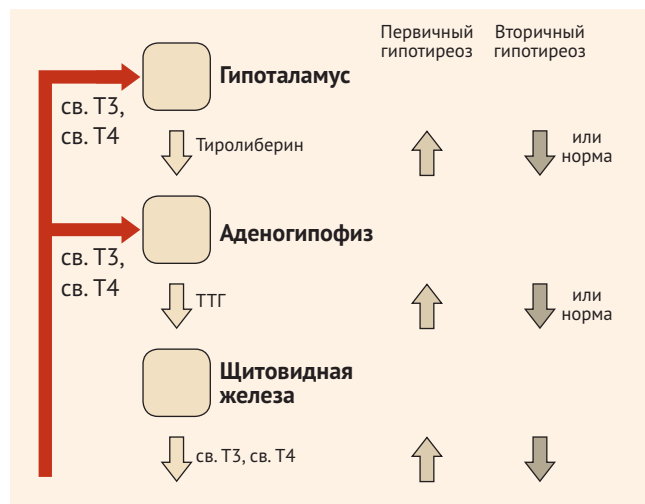
Несмотря на то что клинические проявления гипотиреоза достаточно хорошо изучены, на практике порою возникают определенные сложности диагностики заболевания. Надо отметить, что описанные клинические проявления чаще характерны для развернутой картины недиагностированного или длительно не леченного тяжелого гипотиреоза. При этом в некоторых случаях поражение отдельных органов и систем представляется как ведущий симптом и маскирует признаки дефицита тиреоидных гормонов, что приводит к формированию клинических «масок» гипотиреоза и служит основой для ошибочного диагноза [2, 27, 29, 42]:

- *терапевтические*: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, желчнокаменная болезнь, хронический колит, гломерулонефрит;
- *ревматологические*: полиартрит, миокардит, полисерозит;
- *гематологические*: анемия (нормо- и гипохромная анемия);
- *психоневрологические*: депрессия, когнитивная дисфункция, нейропатия, остеохондроз;
- *гинекологические*: бесплодие, менометроррагии, синдром галактореи-аменореи.

Окончательный диагноз гипотиреоза уточняется рядом лабораторных и инструментальных исследований [9, 15]. Лабораторная диагностика заболевания довольно проста: достаточно определить сывороточные уровни ТТГ, которые позволяют разграничить первичный и вторичный гипотиреоз, и свободного Т4. При этом именно ТТГ является наиболее чувствительным маркером первичного гипотиреоза (рис. 2) [2, 7]. Для субклинического гипотиреоза характерно повышение концентрации ТТГ при нормальном уровне свободного Т4, для манифестного – повышение концентрации ТТГ и снижение свободного Т4. По мере прогрессирования тиреоидной недостаточности ТТГ увеличивается, уровень свободного Т4 снижается, начинает падать и концентрация Т3 [4, 27].

При вторичном гипотиреозе снижены концентрации не только Т4, но и ТТГ, хотя в ряде случаев, особенно при заболеваниях гипоталамуса, уровень ТТГ нормальный, но снижена его гормональная активность. В этом случае определяемый ТТГ биологически неактивен, поскольку находится в гликозилированном состоянии [15]. Необходимой частью диагностики для подтверждения

● **Рисунок 2.** Изменения в оси «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа» при первичном, вторичном гипотиреозе
 ● **Figure 2.** Changes in the “hypothalamus – pituitary gland – thyroid gland” axis during primary, secondary hypothyroidism



диагноза является определение антител к ТПО, присутствие которых указывает на наличие АИТ – наиболее частую причину гипотиреоза. При интерпретации показателя необходимо учитывать, что повышение титра анти-тиреоидных антител не является показанием к заместительной терапии, когда нет лабораторных отклонений функции ЩЖ [9, 10, 50]. Положительный титр антител к ТПО наблюдается у 10–15% населения в целом, что требует контроля ТТГ в динамике [9, 51].

При дефиците тиреоидных гормонов в клиническом анализе крови часто выявляется нормо- или гипохромная анемия, макроцитоз, а в ряде случаев выявляется В12-дефицитная анемия и увеличение скорости оседания эритроцитов [48].

В биохимическом анализе крови следует обратить внимание на повышение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, нередко – гипогликемии. Для гипотиреоза характерно повышение уровня гомоцистеина, однако это нарушение неспецифично при дефиците тиреоидных гормонов, его также отмечают при дефиците фолиевой кислоты, витамина В6, В12, у больных с ХБП [27, 31, 48].

Снижение содержания общего белка, увеличение концентрации креатинина (при отсутствии почечной недостаточности), гипонатриемия и гипоосмолярность наблюдаются при тяжелом гипотиреозе [27]. К частым лабораторным проявлениям гипотиреоза относится повышение концентрации в сыворотке крови ферментов креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, свидетельствующих о выраженности дистрофии миокарда. В клиническом анализе мочи изредка наблюдается протеинурия [41]. Проведение УЗИ ЩЖ целесообразно при пальпируемых узловых образованиях и/или при пальпируемом увеличении ЩЖ. Признаком АИТ является диффузное снижение эхогенности ткани. При гипертрофической форме АИТ объем железы значительно увеличен, при атрофической форме – уменьшен или в пределах нормы, структура ЩЖ

гипоэхогенная, неоднородная с наличием гипоэхогенных участков. Пункционная биопсия ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ не показана [9, 50].

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 [49].

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТИРЕОЗА

В настоящее время для терапии гипотиреоза применяют синтетические аналоги тиреоидных гормонов. С момента открытия и синтеза физиологической L-формы тироксина препараты этого класса полностью подтвердили свой приоритет в лечении гипотиреоза. Сегодня левотироксин (LT4) – один из 10 наиболее назначаемых в мире препаратов [20, 52]. Поскольку основное количество трийодтиронина (Т3) образуется на периферии из Т4 путем дейодирования, благодаря своим свойствам депо и превращению в соответствии с индивидуальной потребностью в метаболически более активный трийодтиронин, синтетический левотироксин стал препаратом выбора [2, 53]. В клиническом плане эффект депо крайне важен: при однократном приеме L-Тироксина за счет дейодирования постоянная концентрация Т3 поддерживается в течение суток, что позволяет принимать препарат один раз в сутки, избегая резких пиков активности трийодтиронина. В противоположность этому прием препаратов Т3 сопровождается достижением пикового нефизиологического уровня с последующим довольно быстрым его снижением [7, 54, 55].

Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза служит достижение и поддержание нормальной концентрации ТТГ в сыворотке крови (забор крови осуществляется до приема ежедневной дозы L-T4) [53, 56]. Начальная доза L-Тироксина и время достижения полной заместительной дозы определяются индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента, сопутствующей патологии, особенно сердечно-сосудистых заболеваний [20, 52, 56]. Прием пищи снижает всасываемость левотироксина, поэтому вся индивидуально подобранная доза принимается утром натощак, оптимально за 60 мин до еды. Всасывание левотироксина может уменьшаться в случае одновременного применения алюминийсодержащих антацидных средств (антацидные препараты, сукральфат), железосодержащих лекарственных и кальцийсодержащих лекарственных средств. Поэтому L-Тироксин следует принимать не менее чем за 2 ч до приема данных средств [56, 57]. При пероральном приеме всасывается около 70–80% от принятой дозы L-Тироксина (табл. 3), если это натриевая соль; абсорбция уменьшается при использовании чистого Т4, после приема пищи (на 1–20%) или очень больших доз.

Пик абсорбции препарата приходится на период между 30 и 60 мин после его приема, полностью он всасывается через 90 мин. Спустя 24–48 ч после начала

● **Таблица 3.** Фармакологические параметры L-Тироксина
 ● **Table 3.** Pharmacological parameters of L-Thyroxine

Параметр	L-Тироксин
Степень всасывания	70–80%
Пик всасывания	спустя 4–6 ч
Период полураспада	6–8 дней
Латентный период (с момента первого приема препарата до начала действия)	2–3 дня
Длительность действия	1–3 недели

лечения L-Тироксином метаболическое действие становится заметным, а через 14 дней клинические симптомы гипотиреоза – уже менее четкими [52, 54]. Терапия L-Тироксином может быть инициирована сразу с полной заместительной дозы или с минимальной дозы с постепенным увеличением дозы до достижения целевого уровня ТТГ в крови. Традиционно пациентам молодого возраста без кардиоваскулярной патологии заместительную терапию инициируют с полной дозы L-Тироксина (без предварительного титрования) из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела в сутки (в среднем 75–112 мкг/сут для женщин, 125–200 мкг/сут для мужчин). У некоторых пациентов с гипотиреозом и ожирением могут потребоваться дозы на 20% выше. У пациентов с ожирением расчет дозы лучше проводить исходя из идеальной массы, что позволяет достичь терапевтического эффекта и компенсировать гипотиреоз [53, 55].

Заместительная терапия гипотиреоза в полном объеме назначается на первые сутки после тиреоидэктомии при диагностировании гипотиреоза во время беременности [54, 56]. Заместительную терапию L-Тироксином при субклиническом гипотиреозе начинают при уровне ТТГ > 10 мЕд/л в дозе 1 мкг на 1 кг массы тела [4, 56].

При подборе индивидуальной дозы L-Тироксина ориентируются, прежде всего, на клиническую картину и уровень в крови ТТГ, который целесообразно исследовать через 6–8 нед. после назначения полной заместительной дозы L-Тироксина [56]. При проведении заместительной терапии первичного гипотиреоза целевым значением ТТГ у лиц молодого возраста является 0,5–2,0 мЕд/л.

Пациентам с гипотиреозом старшего возраста, пациентам, страдающим одновременно гипотиреозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, начало терапии осуществляется с небольших доз, иначе не избежать возможных неблагоприятных реакций, включая риск развития аритмии, ухудшения течения стенокардии. Начальная доза препарата L-Тироксина составляет 12,5–25 мкг/сут; титрация проводится постепенно при тщательном контроле за состоянием 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 [7, 20, 56]. При появлении или ухудшении кардиальной симптоматики необходимо провести коррекцию кардиальной терапии. 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 [58]. Иногда у таких пациентов не удается достичь эутиреоидного состояния, не ухудшая течение сердечно-сосудистой патологии. В такой ситуации бывает достаточным достичь клинически эутиреоидного состояния при сохранении чуть повышенного уровня ТТГ.

У пациентов с вторичным гипотиреозом заместительную терапию следует назначать после исключения гиперкортицизма во избежание развития аддисонического криза, спровоцированного стимуляцией обменных процессов тиреоидными гормонами. Целью заместительной терапии центрального (вторичного) гипотиреоза является поддержание в крови Т4 на уровне, соответствующем верхней трети нормальных значений для этого показателя [14, 56]. Признаком недостаточной дозы L-T4 является погранично низкий или сниженный уровень св. Т4.

На протяжении наблюдения за пациентом с гипотиреозом коррекция дозы может потребоваться при значительных изменениях массы тела, при старении и беременности. Несмотря на простоту заместительной терапии, от 20 до 50% больных с гипотиреозом не имеют целевой уровень ТТГ, что требует внимания к сопутствующей патологии и лекарственным препаратам, которые пациент получает [58, 59]. У пациентов с потребностью в левотироксине, превышающей 2,0 мкг на 1 кг массы тела в сутки, при постоянно повышенном уровне ТТГ необходимо помнить, что лечение гипотиреоза носит пожизненный характер и может вызывать у некоторых пациентов трудности с соблюдением режима приема препарата. В случае хорошей приверженности пациента к терапии следует исключать нарушение всасывания L-Тироксина. Увеличение потребности в L-Тироксине может быть необходимо при патологии желудочно-кишечного тракта, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, нарушающей абсорбцию тироксина [57, 61]. Все эти условия характеризуются снижением секреции соляной кислоты и пониженной pH среды желудка, что может влиять на абсорбцию левотироксина натрия. Увеличение дозы L-Тироксина может потребоваться при синдроме мальабсорбции на фоне воспалительных заболеваний кишечника, целиакии [60, 62, 63]. Значительно нарушает абсорбцию L-Тироксина лактазная недостаточность [64].

При назначении заместительной терапии гипотиреоза необходимо оценить возможное взаимодействие принимаемых пациентом лекарственных средств, что может влиять на дозу L-Тироксина. Без учета подобного эффекта достижение оптимальной компенсации гипотиреоза может быть затруднено (табл. 4) [16, 62]. Уровень ТТГ в сыворотке крови должен быть пересмотрен при применении указанных средств. При необходимости приема в утренние часы препаратов, которые могут повлиять на всасывание L-T4, рекомендуемый интервал должен составлять около 4 ч [63].

Потребность в L-Тироксине может измениться с началом или прекращением приема эстрогенов (повышают уровень тиреоидсвязывающего глобулина) и андрогенов (снижают уровень тиреоидсвязывающего глобулина), что

● **Таблица 4.** Лекарственные средства, которые могут повышать потребность в L-Тироксине [57, 60, 62]

● **Table 4.** Drugs that may increase demand for L-Thyroxine [57, 60, 62]

Препараты, снижающие абсорбцию L-Тироксина	Препараты, ускоряющие метаболизм L-Тироксина
Карбонат кальция Сульфат железа Фосфатбидеры Ингибиторы протонной помпы Антациды, содержащие гидроокись алюминия Орлистат	Антиконвульсанты Некоторые антибиотики (рифампицин) Ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб)

требует повторной оценки уровня ТТГ в сыворотке крови. В отдельных случаях может возникнуть необходимость в увеличении дозы терапии L-Тироксином у женщин при приеме оральных контрацептивов, а также у женщин в постменопаузе, получающих заместительную терапию эстрогенами. Оценка функции ЩЖ рекомендуется через 6–8 недель после начала пероральной терапии эстрогенами [65].

L-Тироксин – препарат выбора заместительной терапии гипотиреоза в силу его эффективности, длительного опыта применения, высокой биодоступности и удобства приема [52, 56]. С целью улучшения переносимости и повышения безопасности своих препаратов многие производители левотироксина стали исключать ряд опасных компонентов из вспомогательных веществ, применение которых регламентирует ВОЗ: вспомогательные вещества должны быть биологически безвредными, а также не вызывать аллергических реакций и не оказывать токсического воздействия. Поступление лактозы в организм с лекарственными препаратами может быть существенным и способствовать развитию клинических симптомов лактазной недостаточности, учитывая высокую распространенность непереносимости лактозы среди населения, особенно у лиц пожилого возраста, страдающих несколькими заболеваниями и получающих многокомпонентную терапию [63, 66, 67]. Гипотиреоз требует длительного, часто пожизненного приема L-Тироксина,

безлактозная форма L-Тироксина дает возможность минимизировать риск его непереносимости, а также повышает приверженность к лечению пациентов – один из ключевых факторов результата лечения. Необходимо подчеркнуть, что на рынке РФ только L-Тироксин Берлин Хеми выпускается в безлактозной форме, разработанной с целью улучшения переносимости и профиля безопасности препарата, опыт успешного применения которого составляет уже 20 лет. Важным фармакологическим свойством безлактозной формы L-Тироксина по сравнению с лактозосодержащими формами препарата является большая стабильность и, соответственно, сохранение активности действующего вещества, поскольку стабильность L-Тироксина натрия легко нарушается в присутствии лактозы. Это наделяет препарат более надежным и прогнозируемым терапевтическим эффектом, что дает клинически значимое преимущество и позволяет повысить результат лечения широкой популяции пациентов с гипотиреозом, а не только лицам, имеющим лактозную непереносимость, с учетом пожизненного характера заместительной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, следует отметить, что, несмотря на общеизвестную клиническую картину, диагностика гипотиреоза может вызывать значительные трудности, поскольку дефицит тиреоидных гормонов маскируется различными заболеваниями.

Решающим условием успешной медицинской помощи больным гипотиреозом является своевременное назначение заместительной терапии, имеющей пожизненный характер у большинства пациентов. Учет индивидуальной чувствительности, наличия коморбидной патологии внутренних органов, лекарственных взаимодействий позволяет повысить эффективность лечения гипотиреоза, минимизировать возможные побочные эффекты и улучшить комплаентность пациентов.



Поступила / Received 20.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2020

Принята в печать / Accepted 10.04.2020

Список литературы

- Lindholm J., Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects. *Journal of Thyroid Research*. 2011;2011:809341. doi: 10.4061/2011/809341.
- Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793–803. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15696-1.
- Aoki Y., Belin R.M., Clickner R., Jeffries R., Phillips L., Mahaffey K.R. 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):1211–1223. doi: 10.1089/thy.2006.0235.
- Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
- Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99(1):39–51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
- Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M., McNamara P., Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1985;145(8):1386–1388. doi: 10.1001/archinte.1985.00360080056006.
- Bello F., Bakari A.G. Hypothyroidism in adults: A review and recent advances in management. *Journal of Diabetes and Endocrinology*. 2012;3(5):57–69. doi: 10.5897/jde11.017.
- Park S.M., Chatterjee V.K. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005;42(5):379–389. doi: 10.1136/jmg.2004.024158.
- Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):391–397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):241–252. doi: 10.1530/EJE-14-0047.
- Park S., Jeon M.J., Song E., Oh H.S., Kim M., Kwon H., Kim T.Y. et al. Clinical features of early and late postoperative hypothyroidism after lobectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1317–1324. doi: 10.1210/je.2016-3597.
- Verloop H., Louwerens M., Schoones J.W., Kievit J., Smit J.W., Dekkers O.M. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2243–2255. doi: 10.1210/je.2012-1063.
- Цыб А.Ф., Матвеев Е.Г., Нестайко Г.Б., Горобец В.Ф. Пострадиационный гипотиреоз (Научный обзор). *Радиация и риск*. 1997;10:61–83. Режим доступа: <http://radiation-and-risk.com/year1997/1/1894-4>.

14. Yamada M., Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(12):683–694. doi: 10.1038/ncpendmet0995.
15. Grunenwald S., Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary.* 2015;18(1):169–175. doi: 10.1007/s11102-014-0559-8.
16. Rizzo L.F.L., Mana D.L., Serra H.A. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina (B Aires).* 2017;77(5):394–404. Available at: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/29044016.pdf>.
17. Brown R.L. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management. *Target Oncol.* 2011;6(4):217–226. doi: 10.1007/s11523-011-0197-2.
18. Philippou G., Koutras D.A., Piperinos G., Souvatzoglou A., Mouloupoulos S.D. 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):573–578. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02267.x.
19. Lee S.Y., Rhee C.M., Leung A.M., Braverman L.E., Brent G.A., Pearce E.N. A review: Radiographic iodinated contrast-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):376–383. doi: 10.1210/jc.2014-3292.
20. 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.
21. Kornelius E., Chiou J.Y., Yang Y.S., Peng C.H., Lai Y.R., Huang C.N. Iodinated contrast media increased the risk of thyroid dysfunction: A 6-year retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3372–3379. doi: 10.1210/JC.2015-2329.
22. Mosher M.C. Amiodarone-induced hypothyroidism and other adverse effects. *Dimens Crit Care Nurs.* 2011;30(2):87–93. doi: 10.1097/DCC.0b013e3182052130.
23. Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L., Hubalewska-Dydejczyk A., Links T.P., Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7(2):55–66. doi: 10.1159/000486957.
24. Mir S.A., Wani A.I., Masoodi S.R., Bashir M.I., Ahmad N. Lithium toxicity and myxedema crisis in an elderly patient. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(9):654–656. doi: 10.4103/2230-8210.123558.
25. Cooper D.S. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005;352(9):905–917. doi: 10.1056/NEJMr042972.
26. Makita N., Iri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: A review and hypothesis. *Thyroid.* 2013;23(2):151–159. doi: 10.1089/thy.2012.0456.
27. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(4):194–204. doi: 10.1038/nrendo.2013.30.
28. Li Y., Nishihara E., Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):102–107. doi: 10.1097/BOR.0b013e318238341378c.
29. Hall R., Scanlon M.F. Hypothyroidism: clinical features and complications. *Clin Endocrinol Metab.* 1979;8(1):29–38. doi: 10.1016/s0300-595x(79)80007-9.
30. Grais I.M., Sowers J.R. Thyroid and the heart. *Am J Med.* 2014;127(8):691–698. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.009.
31. Faber J., Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. *Front Horm Res.* 2014;43:45–56. doi: 10.1159/000360558.
32. Hernandez V.U., Eliana M.S. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System. *Endocrin Metab Syndr.* 2015;4(2):166. doi: 10.4172/2161-1017.1000166.
33. Artantas S., Gul U., Kilic A., Guler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med.* 2009;209(2):158–161. doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.021.
34. Grunstein R.R., Sullivan C.E. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med.* 1988;85(6):775–779. doi: 10.1016/s0002-9343(88)80020-2.
35. Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology.* 2012;167(5):609–618. doi: 10.1530/EJE-12-0627.
36. Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid.* 2008;18(2):141–144. doi: 10.1089/thy.2007.0266.
37. Lu S., Guan Q., Liu Y., Wang H., Xu W., Li X., Fu Y., Gao L., Zhao J., Wang X. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity. *Lipids Health Dis.* 2012;11(1):17. doi: 10.1186/1476-511X-11-17.
38. de Carvalho G.A., Figuera T.M. Effect of gastrointestinal disorders in autoimmune thyroid diseases. *Transl Gastrointest Cancer.* 2015;4(1):76–82. doi: 10.3978/j.issn.2224-4778.2014.07.03.
39. Völzke H., Robinson D.M., John U. Association between thyroid function and gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(35):5530–5534. doi: 10.3748/wjg.v11.i35.5530.
40. Kimmel M., Braun N., Alschner M.D. Influence of thyroid function on different kidney function tests. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(1):9–17. doi: 10.1159/000329354.
41. Rhee C.K. The Interaction Between Thyroid and Kidney Disease: An Overview of the Evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(5):407–415. doi: 10.1097/MED.0000000000000275.
42. Кулагина Т.И., Корякова Н.В., Родионова О.А., Везикова Н.Н., Канноева И.И. Тяжелая депрессия и рабдомиолиз как «маски» первичного гипотиреоза: клинические случаи. *Альманах клинической медицины.* 2019;47(2):186–194. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-012.
43. De Sousa A., Shrivastava A. Neurocognition and hypothyroidism: Critical points. *Ann Indian Psychiatry.* 2017;1(2):118–119. doi: 10.4103/aip.aip_26_17.
44. Dugbartey A.T. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Int Med* 1998;158(13):1413–1418. doi: 10.1001/archinte.158.13.1413.
45. Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017;4(2):77–83. doi: 10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83.
46. Honbo K.S., van Herle A.J., Kellett K.A. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med.* 1978;64(5):782–787. doi: 10.1016/0002-9343(78)90517-x.
47. Ben-Jonathan N., Hnasko R. Dopamine as a prolactin inhibitor. *Endocrine Reviews.* 2001;22(6):724–763. doi: 10.1210/edrv.22.6.0451.
48. Collins A.B., Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(2):221–226. doi: 10.6133/apcn.2016.25.2.22.
49. Joshi A.S., Woolf P.D. 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.
50. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988–1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
51. O'Leary P.C., Feddema P.H., Michelangeli V.P., Leedman P.J., Chew G.T., Knuiman M. 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.
52. Clarke N., Kabadi U.M. Optimizing treatment of hypothyroidism. *Treat Endocrinol.* 2004;3(4):217–221. doi: 10.2165/00024677-200403040-00003.
53. Hueston W.J. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician.* 2001;64(10):1717–1724. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759078>.
54. Todd C.H. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. *Postgrad Med J.* 2009;85(1010):655–659. doi: 10.1136/pgmj.2008.077701.
55. Gaitonde D.Y., Rowley K.D., Sweeney L.B. Hypothyroidism: An Update. *Am Fam Physician.* 2012;86(3):244–251. doi: 10.1080/20786204.2012.10874256.
56. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
57. Liwanpo L., Hershman J.M. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):781–792. doi: 10.1016/j.beem.2009.06.006.
58. Virili C., Antonelli A., Santaguida M.G., Benvenia S., Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev.* 2019;40(1):118–136. doi: 10.1210/er.2018-00168.
59. Sawin C.T., Chopra D., Azizi F., Mannix J.E., Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA.* 1979;242(3):247–250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/448912>.
60. Centanni M., Gargano L., Canettieri G., Viceconti N., Franchi A., Delle Fave G., Annibale B. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1787–1795. doi: 10.1056/NEJMoa043903.
61. Lahner E., Virili C., Santaguida M.G., Annibale B., Centanni M. *Helicobacter pylori* infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol.* 2014;20(30):10331–10337. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10331.
62. Barbesino G. Drugs Affecting Thyroid Function. *Thyroid.* 2010;20(7):763–770. doi: 10.1089/thy.2010.1635.
63. McMillan M., Rotenberg K.S., Vora K., Sterman A.B., Thevathasan L., Ryan M.F. et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs in R&D.* 2016;16(1):53–68. doi: 10.1007/s40268-015-0116-6.
64. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(2):93–103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x.
65. Arafah B.M. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001;344(23):1743–1749. doi: 10.1056/NEJM200106073442302.
66. Muñoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid.* 2006;16(11):1171–1173. doi: 10.1089/thy.2006.16.1171.
67. Taylor J., Williams B.O., Frater J., Stott D.J., Connell J. Twice-weekly dosing for thyroxine replacement in elderly patients with primary hypothyroidism. *J Int Med Res.* 1994;22(5):273–277. doi: 10.1177/030006059402200504.

- Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects. *Journal of Thyroid Research*. 2011;2011:809341. doi: 10.4061/2011/809341.
- Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793–803. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15696-1.
- Aoki Y, Belin R.M., Clickner R., Jeffries R., Phillips L., Mahaffey K.R. 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):1211–1223. doi: 10.1089/thy.2006.0235.
- Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
- Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99(1):39–51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
- Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M., McNamara P., Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1985;145(8):1386–1388. doi: 10.1001/archinte.1985.00360080056006.
- Bello F., A.G. Bakari. Hypothyroidism in adults: A review and recent advances in management. *Journal of Diabetes and Endocrinology*. 2012;3(5):57–69. doi: 10.5897/jde11.017.
- Park S.M., Chatterjee V.K. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005;42(5):379–389. doi: 10.1136/jmg.2004.024158.
- Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):391–397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):241–252. doi: 10.1530/EJE-14-0047.
- Park S., Jeon M.J., Song E., Oh H.S., Kim M., Kwon H., Kim T.Y. et al. Clinical features of early and late postoperative hypothyroidism after lobectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1317–1324. doi: 10.1210/jc.2016-3597.
- Verloop H., Louwerens M., Schoones J.W., Kievit J., Smit J.W., Dekkers O.M. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2243–2255. doi: 10.1210/jc.2012-1063.
- Tsyb A.F., Matveenko E.G., Netaiko G.B., Gorobets V.F. Radiation associated hypothyroidism (Scientific review). *Radiatsiya i risk = Radiation and risk*. 1997;10:61–83. (In Russ.) Available at: <http://radiation-and-risk.com/year1997/1/1894-4>.
- Yamada M., Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(12):683–694. doi: 10.1038/ncpendmet0995.
- Grunenwald S., Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary*. 2015;18(1):169–175. doi: 10.1007/s11102-014-0559-8.
- Rizzo L.F.L., Mana D.L., Serra H.A. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(5):394–404. Available at: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/29044016.pdf>.
- Brown R.L. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management. *Target Oncol*. 2011;6(4):217–226. doi: 10.1007/s11523-011-0197-2.
- Philippou G., Koutras D.A., Piperinos G., Souvatzoglou A., Mouloupoulos S.D. 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):573–578. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02267.x.
- Lee S.Y., Rhee C.M., Leung A.M., Braverman L.E., Brent G.A., Pearce E.N. A review: Radiographic iodinated contrast-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):376–383. doi: 10.1210/jc.2014-3292.
- 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.
- Kornelius E., Chiou J.Y., Yang Y.S., Peng C.H., Lai Y.R., Huang C.N. Iodinated contrast media increased the risk of thyroid dysfunction: A 6-year retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3372–3379. doi: 10.1210/jc.2015-2329.
- Mosher M.C. Amiodarone-induced hypothyroidism and other adverse effects. *Dimens Crit Care Nurs*. 2011;30(2):87–93. doi: 10.1097/DCC.0b013e3182052130.
- Bartelena L., Bogazzi F., Chiovato L., Hubalewska-Dydejczyk A., Links T.P., Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55–66. doi: 10.1159/000486957.
- Mir S.A., Wani A.I., Masoodi S.R., Bashir M.I., Ahmad N. Lithium toxicity and myxedema crisis in an elderly patient. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(9):654–656. doi: 10.4103/2230-8210.123558.
- Cooper D.S. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352(9):905–917. doi: 10.1056/NEJMa042972.
- Makita N., Iri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: A review and hypothesis. *Thyroid*. 2013;23(2):151–159. doi: 10.1089/thy.2012.0456.
- Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(4):194–204. doi: 10.1038/nrendo.2013.30.
- Li Y., Nishihara E., Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):102–107. doi: 10.1097/BOR.0b013e328341378c.
- Hall R., Scanlon M.F. Hypothyroidism: clinical features and complications. *Clin Endocrinol Metab*. 1979;8(1):29–38. doi: 10.1016/s0300-595x(79)80007-9.
- Grais I.M., Sowers J.R. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014;127(8):691–698. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.009.
- Faber J., Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. *Front Horm Res*. 2014;43:45–56. doi: 10.1159/000360558.
- Hernando V.U., Eliana M.S. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System. *Endocrin Metab Syndr*. 2015;4(2):166. doi: 10.4172/2161-1017.1000166.
- Artantas S., Gul U., Kilic A., Guler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med*. 2009;209(2):158–161. doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.021.
- Grunstein R.R., Sullivan C.E. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med*. 1988;85(6):775–779. doi: 10.1016/s0002-9343(88)80020-2.
- Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(5):609–618. doi: 10.1530/EJE-12-0627.
- Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid*. 2008;18(2):141–144. doi: 10.1089/thy.2007.0266.
- Lu S., Guan Q., Liu Y., Wang H., Xu W., Li X., Fu Y., Gao L., Zhao J., Wang X. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity. *Lipids Health Dis*. 2012;11(1):17. doi: 10.1186/1476-511X-11-17.
- de Carvalho G.A., Figuera T.M. Effect of gastrointestinal disorders in autoimmune thyroid diseases. *Transl Gastrointest Cancer*. 2015;4(1):76–82. doi: 10.3978/j.issn.2224-4778.2014.07.03.
- Völzke H., Robinson D.M., John U. Association between thyroid function and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(35):5530–5534. doi: 10.3748/wjg.v11.i35.5530.
- Kimmel M., Braun N., Alscher M.D. Influence of thyroid function on different kidney function tests. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(1):9–17. doi: 10.1159/000329354.
- Rhee C.K. The Interaction Between Thyroid and Kidney Disease: An Overview of the Evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(5):407–415. doi: 10.1097/MED.0000000000000275.
- Kulagina T.I., Koriakova N.V., Rodionova O.A., Vezikova N.N., Kannoeva I.I. Severe depression and rhabdomyolysis as "masks" of primary hypothyroidism: clinical cases. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2019;47(2):186–194. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-012.
- De Sousa A., Shrivastava A. Neurocognition and hypothyroidism: Critical points. *Ann Indian Psychiatry*. 2017;1(2):118–119. doi: 10.4103/aip.aip_26_17.
- Dugbartey A.T. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Int Med*. 1998;158(13):1413–1418. doi: 10.1001/archinte.158.13.1413.
- Esina M.M. System of reproduction in hypothyreosis. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2017;4(2):77–83. (In Russ.) doi: 10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83.
- Honbo K.S., van Herle A.J., Kellett K.A. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med*. 1978;64(5):782–787. doi: 10.1016/0002-9343(78)90517-x.
- Ben-Jonathan N., Hnasko R. Dopamine as a prolactin inhibitor. *Endocrine Reviews*. 2001;22(6):724–763. doi: 10.1210/edrv.22.6.0451.
- Collins A.B., Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(2):221–226. doi: 10.6133/apcn.2016.25.2.22.
- Joshi A.S., Woolf P.D. 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.
- Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988–1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
- O'Leary P.C., Feddema P.H., Michelangeli V.P., Leedman P.J., Chew G.T., Knuiman M. 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.
52. Clarke N., Kabadi U.M. Optimizing treatment of hypothyroidism. *Treat Endocrinol.* 2004;3(4):217–221. doi: 10.2165/00024677-200403040-00003.
 53. Hueston W.J. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician.* 2001;64(10):1717–1724. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759078>.
 54. Todd C.H. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. *Postgrad Med J.* 2009;85(1010):655–659. doi: 10.1136/pgmj.2008.077701.
 55. Gaitonde D.Y., Rowley K.D., Sweeney L.B. Hypothyroidism: An Update. *Am Fam Physician.* 2012;86(3):244–251. doi: 10.1080/20786204.2012.10874256.
 56. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
 57. Liwanpo L., Hershman J.M. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):781–792. doi: 10.1016/j.beem.2009.06.006.
 58. Virili C., Antonelli A., Santaguida M.G., Benvenega S., Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev.* 2019;40(1):118–136. doi: 10.1210/er.2018-00168.
 59. Sawin C.T., Chopra D., Azizi F., Mannix J.E., Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA.* 1979;242(3):247–250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/448912>.
 60. Centanni M., Gargano L., Canettieri G., Viceconti N., Franchi A., Delle Fave G., Annibale B. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1787–1795. doi: 10.1056/NEJMoa043903.
 61. Lahner E., Virili C., Santaguida M.G., Annibale B., Centanni M. *Helicobacter pylori* infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol.* 2014;20(30):10331–10337. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10331.
 62. Barbesino G. Drugs Affecting Thyroid Function. *Thyroid.* 2010;20(7):763–770. doi: 10.1089/thy.2010.1635.
 63. McMillan M., Rotenberg K.S., Vora K., Sterman A.B., Thevathasan L., Ryan M.F. et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs in R&D.* 2016;16(1):53–68. doi: 10.1007/s40268-015-0116-6.
 64. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(2):93–103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x.
 65. Arafah B.M. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001;344(23):1743–1749. doi: 10.1056/NEJM200106073442302.
 66. Muñoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid.* 2006;16(11):1171–1173. doi: 10.1089/thy.2006.16.1171.
 67. Taylor J., Williams B.O., Frater J., Stott D.J., Connell J. Twice-weekly dosing for thyroxine replacement in elderly patients with primary hypothyroidism. *J Int Med Res.* 1994;22(5):273–277. doi: 10.1177/030006059402200504.

Информация об авторах:

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru

Килейников Денис Васильевич, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Соловьева Инна Владимировна, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Information about the authors:

Elena V. Biryukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru

Denis V. Kileynikov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Inna V. Solovyeva, Assistant of the Department of Endocrinology and Diabetology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia