

Гипотиреоз: лекция для врачей первичного звена

Е.А. Панфилова✉, ORCID: 0000-0003-2770-1205, e-mail: e4erepanova@gmail.com

М.П. Исаева, ORCID: 0000-0002-9963-6783, e-mail: impdoctorx@gmail.com

Е.А. Трошина, ORCID: 0000-0002-8520-8702, e-mail: troshina@inbox.ru

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Распространенность гипотиреоза в популяции велика. Частота манифестного гипотиреоза в мире, по разным данным, составляет 0,2–2,0%, субклинического – до 10% у женщин и до 3% у мужчин, а у лиц старшей возрастной группы (старше 70 лет) достигает 14%, при этом большинство случаев гипотиреоза приходится на первичный гипотиреоз. Таким образом, врач любой специальности в своей практике имеет вероятность встретить пациента с гипотиреозом как с установленным диагнозом или столкнуться с необходимостью проведения дифференциальной диагностики различных патологических состояний с гипотиреозом. В статье представлена классификация гипотиреоза, основанная на этиологических аспектах, описана клиническая картина заболевания, отдельное внимание уделено так называемым маскам гипотиреоза, что, с нашей точки зрения, может быть полезным для врача любой специальности, приведены доступные методы диагностики данного синдрома (особое внимание уделено лабораторным методам), а также цели и принципы лечения, освещена необходимость контроля лабораторных показателей в динамике на фоне лечения. Кроме того, приведены особенности коррекции гипотиреоза во время беременности, представлены особенности подбора доз препаратов в зависимости от возраста и коморбидности пациента. Отличительной особенностью и целью данной статьи, с нашей точки зрения, является ее потенциальная польза не только для врачей-эндокринологов, но и для других специалистов в области здравоохранения.

Ключевые слова: гипотиреоз, маски гипотиреоза, аутоиммунный тиреоидит, тиреотропный гормон, щитовидная железа, лечение

Для цитирования: Панфилова Е.А., Исаева М.П., Трошина Е.А. Гипотиреоз: лекция для врачей первичного звена. *Медицинский совет*. 2020;(11):124–130. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-124-130.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypothyroidism: a lecture for primary care physicians

Elena A. Panfilova✉, ORCID: 0000-0003-2770-1205, e-mail: e4erepanova@gmail.com

Mariya P. Isaeva, ORCID: 0000-0002-9963-6783, e-mail: impdoctorx@gmail.com

Ekaterina A. Troshina, ORCID: 0000-0002-8520-8702, e-mail: troshina@inbox.ru

National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

The prevalence of hypothyroidism in the population is high. The frequency of manifest hypothyroidism in the world, according to various data, is 0.2–2.0%, subclinical one – up to 10% for women and up to 3% for men, and in the older age group (over 70 years) reaches 14%, with the majority of cases of hypothyroidism accounted for primary hypothyroidism. Thus, a doctor of any specialty in his practice is likely to meet a patient with hypothyroidism: both with the established diagnosis, and face the need for differential diagnosis of various pathological conditions with hypothyroidism. This article presents a classification of hypothyroidism based on etiological aspects, describes the clinical picture of the disease, pays special attention to the so-called «masks» of hypothyroidism, which, in our view, can be useful for a doctor of any specialty, provides available methods for diagnosing this syndrome (special attention is paid to laboratory methods), as well as the goals and principles of treatment, highlights the need to monitor laboratory indicators in dynamics against the background of treatment. In addition, the features of correction of hypothyroidism during pregnancy are given. The article presents the peculiarities of selecting drug doses depending on the patient's age and comorbidity. The distinctive feature and the purpose of this article, from our point of view, is its potential benefits not only for endocrinologists, but also for other health professionals.

Keywords: hypothyroidism, masks of hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, thyroid-stimulating hormone, thyroid gland, treatment

For citation: Panfilova E.A., Isaeva M.P., Troshina E.A. Hypothyroidism: a lecture for primary care physicians. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):124–130. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-124-130.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гипотиреоз – это клинический синдром, возникающий вследствие дефицита гормонов щитовидной железы (ЩЖ) или нарушения их биологического действия на тканевом уровне.

Гипотиреоз является одной из самых распространенных эндокринных патологий во всем мире. По данным крупного исследования NHANES-III, распространенность гипотиреоза составила 4,6% (0,3% – манифестный, 4,3% – субклинический), заболевание наиболее распространено среди женщин и лиц старшей возрастной группы [1, 2].

В группы риска развития гипотиреоза также входят женщины в послеродовом периоде, пациенты с хирургическим или лучевым методом лечения заболеваний головы и шеи в анамнезе, пациенты с аутоиммунными эндокринными патологиями, такими как сахарный диабет 1-го типа, надпочечниковая недостаточность, гипергонадотропный гипогонадизм (в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов), а также неэндокринными аутоиммунными заболеваниями: целиакия, витилиго, пернициозная анемия, синдром Шегрена, рассеянный склероз. Кроме того, гипотиреоз имеет большую частоту распространения у пациентов с синдромом Дауна и Шерешевского – Тернера [3].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В основе классификации гипотиреоза лежит локализация патологического процесса в системе регуляции работы ЩЖ. Под *первичным* гипотиреозом подразумевается дефицит тиреоидных гормонов, возникающий из-за поражения/отсутствия ткани собственно ЩЖ. Основные причины разрушения или снижения функционально активной ткани железы, нарушения синтеза тиреоидных гормонов представлены в *табл. 1*.

Под *центральной* (*вторичным* и *третичным*, *гипоталамо-гипофизарным*) гипотиреозом подразумевают дефицит тиреоидных гормонов, возникший на фоне

снижения или отсутствия трофических и секреторных эффектов тиреотропного гормона (ТТГ) на ЩЖ. В рамках *центрального* гипотиреоза можно выделить понятие *третичный* гипотиреоз, возникающий в результате нарушения регуляции со стороны гипоталамуса, однако в настоящее время данное понятие не выделяют в связи с отсутствием различий в диагностике и методах лечения. Основные причины центрального гипотиреоза представлены в *табл. 1*.

Также выделяют *тканевой/транспортный/периферический* гипотиреоз, возникающий вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов (*табл. 1*). Еще одной достаточно редкой причиной является *«гипотиреоз потребления»* (поглощение тиреоидных гормонов опухолью) [4].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При дефиците тиреоидных гормонов развиваются изменения всех без исключения органов и систем, что определяет полисистемность и многообразие клинических проявлений данной патологии. Выраженность этих изменений зависит от степени тяжести гипотиреоза.

Практикующему врачу распознать развитие гипотиреоза, основываясь только на жалобах и общем осмотре пациента, достаточно сложно в связи с неспецифичностью клинической картины данного заболевания. К симптомам гипотиреоза относятся: быстрая утомляемость, сонливость, выраженная сухость кожного покрова, выпадение волос, замедленная речь, отечность/одутловатость лица, пальцев рук, нижних конечностей, запоры, снижение памяти, охриплость голоса, депрессивное состояние, нарушение менструального цикла, бесплодие и др. Данные клинические симптомы могут присутствовать при различных, в том числе и неэндокринных заболеваниях.

К маскам гипотиреоза относятся: *гастроэнтерологические* (дискинезия желчных путей, желчекаменная болезнь, хронический гепатит), *кардиологические* (диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард),

● **Таблица 1.** Причины гипотиреоза

● **Table 1.** Causes of hypothyroidism

Первичный гипотиреоз	Центральный гипотиреоз	Тканевой гипотиреоз
<ul style="list-style-type: none"> хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото); состояние после хирургического лечения ЩЖ; терапии ¹³¹I; транзиторный гипотиреоз при подостром, послеродовом и безболевым тиреоидите; врожденные аномалии ЩЖ (агенезия и дисгенезия ЩЖ). <p>Нарушение синтеза тиреоидных гормонов:</p> <ul style="list-style-type: none"> врожденные дефекты биосинтеза гормонов ЩЖ; тяжелый дефицит или избыток йода; медикаментозные и токсические воздействия (тиреостатические препараты, литий, калия перхлорат, интерферон-α, интерлейкин 2, амиодарон и др.) 	<p>Разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и(или) тиреолиберин:</p> <ul style="list-style-type: none"> опухоли гипоталамо-гипофизарной области; травматическое или лучевое поражение; сосудистые нарушения; инфекционные и инфильтративные процессы; хронический лимфцитарный гипофизит; врожденные нарушения. <p>Нарушение синтеза ТТГ и или тиреоглобулина:</p> <ul style="list-style-type: none"> мутации, затрагивающие синтез рецептора тиролиберина, β-субъединица ТТГ; медикаментозные или токсические воздействия 	<ul style="list-style-type: none"> генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам; частичная (гипофизарная) резистентность к тиреоидным гормонам; инактивация циркулирующих T₃ и T₄ или ТТГ

респираторные (синдром ночного апноэ, плевральный выпот неясного генеза, хронический ларингит), *неврологические* (полиартрит, полисиновит), *гинекологические* (аменорея, полименорея, гиперменорея, меноррагия, дисфункциональные маточные кровотечения), *гематологические* (анемии различного генеза), *психиатрические* (депрессия, деменция) [4, 5].

У пожилых пациентов наличие запоров, резистентных к обычному лечению, кардиомиопатии, анемии неясного генеза, деменции должно быть причиной исключения гипотиреоза [6].

Неспецифичность клинической картины обуславливает долгое скитание пациентов от одного специалиста к другому, что приводит к развитию осложнений, снижает репродуктивное здоровье пациентов, качество и продолжительность их жизни.

ДИАГНОСТИКА

В связи с низкой диагностической чувствительностью симптомов, развивающихся при гипотиреозе, для установления диагноза необходима лабораторная диагностика. Врач любой специальности имеет право назначить анализ крови с определением уровня ТТГ и при отклонении полученных данных от нормы направить пациента к эндокринологу. Это обстоятельство обладает особенной ценностью в связи с тем, что более 99% гипотиреоза приходится на долю первичного, отличительной особенностью которого является повышение уровня ТТГ крови.

Лабораторная диагностика первичного, вторичного и периферического гипотиреоза имеет несколько различий. Первоначально, как было сказано выше, при подозрении на гипотиреоз рекомендовано исследовать уровень ТТГ [3, 7].

Для *первичного* гипотиреоза по механизму отрицательной обратной связи характерно повышение уровня ТТГ. Значения ТТГ крови 10 мЕд/л и более чаще характерны для *манифестного* гипотиреоза, в то время как для *субклинического* гипотиреоза преимущественно характерно повышение уровня ТТГ крови менее 10 мЕд/л. Однако приблизительно у 10% пациентов с субклиническим гипотиреозом отмечается повышение уровня ТТГ > 10 мЕд/л [8]. Таким образом, для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипотиреоза следует ориентироваться на уровень тиреоидных гормонов. При этом следует принимать во внимание тот факт, что показатель общего тироксина (T_4) – это комплекс биологически активного гормона и белка-транспортера, в связи с чем данный показатель зависит также от других факторов и крайне вариабелен, поэтому рекомендуется определению свободной фракции T_4 (св. T_4). Нормальный уровень св. T_4 в сочетании с повышенным уровнем ТТГ характерен для *субклинического* гипотиреоза. Сниженный уровень св. T_4 в сочетании с повышением уровня ТТГ крови свидетельствует о *манифестном* первичном гипотиреозе [4].

При вторичном гипотиреозе уровень ТТГ может быть пониженным, нормальным или даже несколько превышать референсные показатели. Уровень св. T_4 при этом будет снижен (в редких случаях низконормальным) [9].

В диагностике вторичного гипотиреоза важен правильный сбор анамнеза с акцентированием внимания на наличии оперативных вмешательств в гипоталамо-гипофизарной области, проведении лучевой терапии на гипоталамо-гипофизарной области и т.д. В связи с анатомическими особенностями гипоталамо-гипофизарной системы редко наблюдается изолированное выпадение функции ТТГ. Как правило, гипотиреоз сопровождается дефицитом других тропных гормонов аденогипофиза: АКТГ, ФСГ.

Определение уровней трийодтиронина (T_3) при гипотиреозе в большинстве случаев нецелесообразно и не проводится [10].

При первичном гипотиреозе определенное значение приобретает УЗИ ЩЖ: строго необходимым его проведение считается при наличии зоба (к примеру, существует так называемая гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита) или подозрении на узловые образования, что определяется на основании данных пальпации.

При вторичном гипотиреозе во многих случаях целесообразным является назначение МРТ области турецкого седла.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Порядка 99% всех случаев гипотиреоза у взрослых приходится на первичный приобретенный гипотиреоз, основной причиной которого является одна из самых распространенных аутоиммунных и эндокринных патологий – аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото). В основе данного заболевания лежит прогрессирующая инфильтрация паренхимы ЩЖ гемопозитическими мононуклеарными клетками: лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами, которые формируют лимфоидные фолликулы. Лимфоциты, контактируя с тиреоцитами, выделяют медиаторы, вызывающие деструкцию паренхимы ЩЖ, что приводит к снижению синтеза тиреоидных гормонов. Формированию манифестного гипотиреоза, развивающегося при максимальной деструкции паренхимы ЩЖ, предшествует фаза субклинического гипотиреоза, протекающая неопределенно долгое время и характеризующаяся наличием сохранной ткани железы на фоне инфильтрации клетками иммунной системы человека [11].

Частой ошибкой является установление диагноза «аутоиммунный тиреоидит» (АИТ) у пациентов с наличием антител (АТ) к тканям щитовидной железы без лабораторных признаков гипотиреоза. К «большим» критериям АИТ, на основании которых можно выставить данный диагноз, относится совокупность подтвержденного первичного гипотиреоза, повышенных в крови титров АТ к ткани ЩЖ (антител к тиреопироксидазе (АТ к ТПО) и/или антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ)) и УЗ-признаков аутоиммунной патологии. Основным лабораторным маркером АИТ является повышение циркулирующих АТ к ТПО, АТ к ТГ встречаются реже. По некоторым данным, титр АТ к ТПО коррелирует со степенью инфильтрации ЩЖ и сонографической гипозоногенностью, однако исследование АТ в динамике не несет диагностической значимости, так как коррекция терапии проводится на основании гормональных пока-

зателей [12]. Оценка уровня антитиреоидных АТ осуществляется однократно (в случае их повышения) для установления диагноза АИТ у пациентов с подтвержденным манифестным или стойким субклиническим гипотиреозом [13].

Аутоиммунное поражение ЩЖ может быть изолированным, а может развиваться в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов и сочетаться с другими аутоиммунными патологиями.

Распространенность аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 2-го типа составляет 1–2 случая на 100 000 населения в год, 3-й и 4-й типы более редки [14]. Данный синдром чаще развивается в возрасте 20–60 лет, преимущественно у женщин, и в 70–75% сопровождается развитием аутоиммунной патологии ЩЖ (хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото или болезнь Грейвса) [15]. Необходимо помнить о возможности сочетания АИТ с другими состояниями в составе аутоиммунных полигландулярных синдромов, так как, к примеру, надпочечниковая недостаточность является жизнеугрожающим компонентом АПС. При этом известно, что левотироксин натрия повышает метаболизм кортизола в печени, и назначение терапии тиреоидными гормонами на фоне некомпенсированной надпочечниковой недостаточности может привести к развитию аддисонического криза.

В связи с этим при наличии клинических признаков, подозрительных в отношении надпочечниковой недостаточности, необходимо проводить исследования для исключения данного состояния до назначения терапии левотироксином натрия, и первоначально инициировать терапию глюкокортикостероидами и минералкортикоидами с достижением компенсации надпочечниковой недостаточности [16, 17].

Ко второй по частоте распространения причине развития первичного гипотиреоза относится радикальное лечение: перенесенное пациентом хирургическое лечение в области шеи, терапия радиоактивным йодом. При этом в случае сохранения функционирующей ткани (например, при гемитиреоидэктомии) гипотиреоз может иметь транзиторный характер, и о стойкости процесса можно судить через 6 мес. после проведенного лечения.

Гипотиреоз может развиваться на фоне лекарственной терапии: тиреостатическая терапия (производные имидазола, тиоурацила), медикаментозное лечение психических расстройств, терапия амиодароном, препаратами лития, алюминия, глюкокортикостероидами. При развитии ятрогенного гипотиреоза необходимо оценить возможность отмены лекарственной терапии и замены на аналогичные препараты, не влияющие на функцию ЩЖ. При невозможности отмены или замены проводить компенсацию гипотиреоза.

Контроль терапии первичного гипотиреоза осуществляется по уровню ТТГ (за исключением беременности, при которой основной показатель для контроля – уровень св. T_4). Значения ТТГ в общем случае (вне беременности и не этапе планирования) должны располагаться в пределах референсного диапазона [17]. Исключением является гипотиреоз в исходе хирургического лечения по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ, когда требуется супрессия ТТГ.

ВТОРИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Вторичный гипотиреоз – редкая форма гипотиреоза, составляющая менее 1% случаев в структуре гипотиреоза. Распространенность данной патологии в общей популяции составляет 1:16 000–1:20 000 [9]. Причиной дефицита тиреоидных гормонов является недостаточная секреция ТТГ при отсутствии патологических изменений в ЩЖ. Причинами данного состояния являются функциональные или анатомические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, основными из которых являются аденомы гипофиза, гормонально-неактивные опухоли, вызывающие компрессионные поражения, аневризмы, ятрогенные поражения после хирургических или лучевых методов лечения, травмы, инфильтративные инфекционные и неинфекционные заболевания (туберкулез, гистиоцитоз и др.). Перед назначением заместительной гормональной терапии вторичного гипотиреоза, так же как и при полигландулярных синдромах, необходимо исключить надпочечниковую недостаточность и в случае обнаружения достигнуть ее компенсации. Оценка адекватности терапии гормонами ЩЖ при вторичном гипотиреозе проводится по уровню свободного T_4 утром натощак в крови. Целью лечения служит поддержание его концентрации в верхней половине референсного диапазона. При исследовании уровня св. T_4 взятие крови должно проводиться до приема левотироксина натрия ($L-T_4$) в этот день или, как минимум, спустя 4 ч после приема препарата [17].

ЛЕЧЕНИЕ

Основа лечения синдрома гипотиреоза – заместительная терапия гормонами ЩЖ, целью которой в большинстве случаев является достижение эутиреоидного состояния. В настоящее время в мире используются синтетические тиреоидные гормоны, основной – левотироксин натрия (левовращающий изомер T_4) [18]. T_4 обладает малой биологической активностью по сравнению с T_3 и играет роль прогормона. В периферических тканях в процессе дейодирования T_4 трансформируется в T_3 , в связи с чем на фоне терапии левотироксином натрия (T_4) концентрация активной формы гормона (T_3) увеличивается постепенно, в течение нескольких недель, и в организм поступает необходимое количество тиреоидных гормонов. Существует также лиотиронин (левовращающий изомер T_3), а также комбинированные препараты лиотиронина ($L-T_3$) и $L-T_4$. Однако в подавляющем большинстве случаев терапия $L-T_4$ является адекватной и достаточной и обеспечивает полное замещение естественной функции ЩЖ. Кроме того, в РФ пролонгированные формы препаратов T_3 не зарегистрированы, а под действием лиотиронина короткого действия уровень T_3 в крови резко повышается, при этом пациент некоторое время пребывает в состоянии медикаментозного тиреотоксикоза, что может неблагоприятно отразиться на его состоянии и существенно увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [19]. Таким образом, при использовании монотерапии лиотиронином риски превышают пользу, в связи с чем в РФ в

настоящее время данная терапия не рекомендуется. У 90% пациентов с манифестным гипотиреозом эутиреоидное состояние достигается на монотерапии левотироксином натрия. Расчетная доза левотироксина натрия составляет 1,6–1,8 мкг/кг массы тела в сутки при первичном манифестном гипотиреозе, при субклиническом гипотиреозе – около 1,0–1,2 мкг/кг, в пожилом возрасте – 0,9–1,0 мкг/кг [20]. При вторичном гипотиреозе – 1,2–1,6 мкг/кг, пожилым иногда достаточно добиться увеличения дозы до 1,0–1,2 мкг/кг массы тела в сутки. У молодых пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (в первую очередь без ишемической болезни сердца) инициировать терапию разрешается с полной заместительной дозы [21]. Пожилым пациентам, особенно страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями, заместительную терапию начинают с малых доз (25 мкг, а иногда и 12,5 мкг), с постепенной титрацией дозы с интервалом в 4–8 нед. [22].

При назначении заместительной терапии гормонами ЩЖ с пациентом необходимо обсудить важность приема данных препаратов строго натощак, за 30–60 мин до приема пищи, запивая небольшим количеством воды, не смешивая с другими лекарственными средствами, для достижения максимальной всасываемости препаратов. В типичном случае прием препарата рекомендуют утром до завтрака. При необходимости приема препаратов, способных влиять на всасывание левотироксина, таких как кальция карбонат, железа сульфат, алюминия гидроксид, сукральфат, рекомендуемый интервал между приемом левотироксина и указанных препаратов должен составлять около 4 ч [23]. При приеме ряда препаратов (в частности, эстрогенсодержащих) в печени увеличивается синтез тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к увеличению доли связанной фракции тиреоидных гормонов, при этом концентрация свободных тиреоидных гормонов может уменьшаться, что может потребовать коррекции дозы левотироксина [21].

Терапия гипотиреоза в исходе хирургического лечения высокодифференцированного рака ЩЖ лишь в группах низкого риска является заместительной. В группах промежуточного и высокого рисков терапия направлена на супрессию уровня ТТГ [24].

В РФ представлены препараты левотироксина натрия нескольких производителей, наиболее распространенные препараты приведены в табл. 2.

С точки зрения возможности титрации дозы наиболее удобны препараты, выпускаемые в различных дозах в одной таблетке, что позволяет точно подобрать дозу препарата и ограничиться приемом одной таблетки в сутки, что улучшает комплаентность пациентов.

Контроль уровня ТТГ при первичном гипотиреозе целесообразно осуществлять через 2–3 мес. (не ранее чем через 6–8 нед.) после коррекции дозы или назначения препарата впервые. При первичном гипотиреозе в исходе аутоиммунного тиреоидита исследование уровня антител к ТПО и/или к тиреоглобулину в динамике нецелесообразно. При вторичном гипотиреозе оценка компенсации возможна через 6–8 нед.: исследование уровня ТТГ и св. Т₄ крови.

В подавляющем большинстве случаев эутиреоидное состояние и хорошее самочувствие наблюдается на фоне монотерапии левотироксином натрия, однако у ряда пациентов на фоне эутиреоидного состояния сохраняются жалобы, характерные для гипотиреоза. Данный факт вызвал интерес к разработке комбинированной заместительной терапии гипотиреоза. Однако сведений о преимуществе данной терапии в сравнении с монотерапией L-T₄ недостаточно. Согласно рекомендациям Европейской тиреоидной ассоциации, данная терапия может быть использована у пациентов, получающих монотерапию L-T₄, с достигнутой нормализацией уровня ТТГ и сохранением жалоб, характерных для гипотиреоза [2, 25]. Однако в РФ комбинированные препараты не зарегистрированы [19].

ГИПОТИРЕОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Роль материнских тиреоидных гормонов чрезвычайно важна во внутриутробном периоде. Они оказывают основное влияние на правильную закладку основных структур головного мозга плода, влияют на формирование центральной нервной системы (ЦНС), созревание нейронов, миелинизацию, синаптогенез, а также отвечают за развитие других органов и систем будущего организма [26]. Закладка ЩЖ и ЦНС плода происходит к 3–4-й нед. внутриутробного развития. В первом триместре собственная ЩЖ плода не функционирует, в связи с чем тиреоидный статус матери играет особую роль, и именно в данный период очень важно выявлять и компенсировать гипотиреоз матери, чтобы избежать задержки развития плода. Для контроля функции ЩЖ у беременных выделяют триместр-специфические референсные интервалы уровня ТТГ, мЕд/л: в 1-м триместре это 0,1–2,5, во 2-м – 0,2–3,0, а в 3-м триместре 0,3–3,0 [27]. При выявлении гипотиреоза у беременной назначается полная заместительная доза терапии левотироксином натрия из расчета 2,3 мкг/кг. Если женщина до беременности принимала препараты гормо-

● **Таблица 2.** Препараты левотироксина натрия, представленные на территории РФ

● **Table 2.** Levothyroxine sodium agents available in the territory of the Russian Federation

Торговое название	Производство	Возможная дозировка в 1 таблетке, мкг
L-тироксин	«Озон» (Россия)	100
L-Тироксин-Акри®	«Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин»» (Россия)	100
L-Тироксин-Фармак®	«Фармак» (Украина)	25, 50, 100
L-тироксин Берлин-Хеми	«Берлин-Хеми» (Германия)	50, 75, 100, 125, 150
Баготирокс	«Кимика Монтпеллиер С.А.» (Аргентина)	50, 100, 150
Эутирокс	Merck Serono (Германия)	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150

нов ЩЖ, то исходную дозу необходимо увеличить на 30–50% в связи с возрастающей потребностью по причине влияния специфических факторов, стимулирующих ЩЖ во время беременности (увеличение продукции тироксинсвязывающего глобулина, усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода, дейодирование тиреоидных гормонов в плаценте) [28, 29].

В группе риска развития гипотиреоза во время беременности находятся женщины, у которых определяется повышенный уровень АТ к ТПО, в связи с чем на этапе планирования беременности перед наступлением зачатия необходимо контролировать уровень ТТГ, а также в случае наступления беременности каждые 4 нед. в первой половине беременности и хотя бы однократно в интервале между 26-й и 32-й нед. [30].

Кроме того, данная группа пациенток имеет высокий риск развития транзиторного послеродового тиреоидита и клинического гипотиреоза и требует наблюдения после родов (контроль тиреоидного статуса после родов и далее через 3 и 6 мес.).

Вывод

В настоящее время доступность лабораторной диагностики позволяет безошибочно установить диагноз «гипотиреоз». Основная сложность для практикующего врача заключается в неспецифичности симптомов гипотиреоза и обусловленной этим обстоятельством необходимости вовремя заподозрить гипотиреоз на основании данных клинической картины. С этой целью авторы попытались изложить основополагающие моменты, касающиеся клинических проявлений гипотиреоза, диагностики и лечения. Можно заключить, что гипотиреоз, в силу неспецифических симптомов, является лабораторным диагнозом, при этом сделать первый шаг – провести первичную диагностику с определением уровня ТТГ крови – имеет возможность врач любой специальности.



Поступила / Received 04.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.06.2020

Принята в печать / Accepted 21.06.2020

Список литературы

- 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.
- Wiersinga W., Duntas L., Fadeyev V., Nygaard B., Vanderpump M. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):55–71. doi: 10.1159/000339444.
- Roberts C., Ladenson P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793–803. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15696-1.
- Свириденко Н.Ю., Абрамова Н.А. Синдром гипотиреоза. В: Дедов И.И. Мельниченко Г.А. (ред.). *Эндокринология. Национальное руководство*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1112 с.
- Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Синдром гипотиреоза. *Клиницист*. 2008;(1):45–49. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14310176>.
- Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Угрожающие жизни осложнения гипотиреоза. *Справочник поликлинического врача*. 2007;(15):4–6. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1585/>
- 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. *Thyroid*. 2012;22(12):1200–1235. doi: 10.1089/thy.2012.0205.
- Pearce S.H.S., Brabant G., Duntas L., Monzani F., Peeters R., Razvi S., Wemeau J.L. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215–228. doi: 10.1159/000356507.
- Persani L., Brabant G., Dattani M., Bonomi M., Feldt-Rasmussen U., Fliers E. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225–237. doi: 10.1159/000491388.
- Garber J., Cobin R., Gharib H., Hennessey J., Klein I., Mechanick J. et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice*. 2012;18(6):988–1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
- Caturegli P., De Remigis, Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4–5):391–397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Pandit A., Warde M., Menon P. Correlation of Number of Intra-thyroid Lymphocytes With Antimicrosomal Antibody Titer in Hashimoto's Thyroiditis. *Diagn Cytopathol*. 2003;28(2):63–65. doi: 10.1002/dc.10235.
- Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health*. 2017;23(2):55–62. doi: 10.1177/2053369117705058.
- Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):11–20. doi: 10.1530/EJE-09-0044.
- Kahaly G.J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:91–98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9.
- Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению у взрослых. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2012;8(3):9–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20164595>.
- Léger J., Olivier A., Donaldson M., Torresani T., Krude H., van Vliet G. et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *JCEM*. 2014;99(2):363–384. doi: 10.1210/jc.2013-1891.
- 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.
- Фадеев В.В. Клинические рекомендации по материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по использованию комбинированной терапии LT4 + LT3 в лечении гипотиреоза. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2012;8(2):14–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20164586>.
- Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза. *Земский врач*. 2010;(2):13–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15632748>.
- Мазурина Н.В. Особенности заместительной терапии гипотиреоза при соматических заболеваниях. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2013;(6):64–70. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/endokrinologiya_6_2013/osobennosti_zamestitelnoy_terapii_gipotireoza_pri_somaticheskikh_zabolevaniyakh.html.
- Duntas L.H., Yen P.M. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. *Endocrine*. 2019;66:63–69. doi: 10.1007/s12020-019-02067-9.
- Singh N., Singh P.N., Hershman J.M. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*. 2000;283(21):2822–2825. doi: 10.1001/jama.283.21.2822.
- Biondi B., Cooper D.S. Benefits of Thyrotropin Suppression Versus the Risks of Adverse Effects in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2010;20(2):135–146. doi: 10.1089/thy.2009.0311.
- Wilmar M., Wiersinga L.D., Fadeyev V.V., Nygaard B., Vanderpump M. 2012 ETA Guidelines: The use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1:55–71. doi: 10.1159/000339444.
- Stepien B.K., Huttner W.B. Transport, Metabolism, and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;(10):209. doi: 10.3389/fendo.2019.00209.
- Платонова Н.М. Гипотиреоз и беременность. *Поликлиника*. 2014;(2):7–11. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201402\(1\)/7-11.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201402(1)/7-11.pdf).
- Teng W., Shan Z., Patil-Sisodia K., Cooper D.S. Hypothyroidism in pregnancy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013;1(3):228–237. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70109-8.
- Sullivan S.A., Scott A. Hypothyroidism in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2019;62(2):308–319. doi: 10.1097/GRF.0000000000000432.
- Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2019;27(3):315–389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

References

- 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):1211–1225. doi: 10.1089/thy.2006.0235.
- Wiersinga W., Duntas L., Fadeyev V., Nygaard B., Vanderpump M. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):55–71. doi: 10.1159/000339444.
- Roberts C., Ladenson P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793–803. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15696-1.
- Sviridenko N.Yu., Abramova N.A. Hypothyroidism syndrome. In: Dedov I.I., Melnichenko G.A. (ed.). *Endocrinology. National guide*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 1112 p. (In Russ.)
- Troshina E.A., Yukina M.Yu. Hypothyroidism. *Klinitsist = The Clinician*. 2008;1(1):45–49. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14310176>.
- Troshina E.A., Yukina M.Yu. Life-threatening complications of hypothyroidism. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Guide*. 2007;1(5):4–6. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1585>.
- 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. *Thyroid*. 2012;22(12):1200–1235. doi: 10.1089/thy.2012.0205.
- Pearce S.H.S., Brabant G., Duntas L., Monzani F., Peeters R., Razvi S., Wemeau J.L. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215–228. doi: 10.1159/000356507.
- Persani L., Brabant G., Dattani M., Bonomi M., Feldt-Rasmussen U., Fliers E. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225–237. doi: 10.1159/000491388.
- Garber J., Cobin R., Gharib H., Hennessey J., Klein I., Mechanick J. et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice*. 2012;18(6):988–1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
- Caturegli P., De Remigis, Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4–5):391–397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Pandit A., Warde M., Menon P. Correlation of Number of Intrathyroid Lymphocytes With Antimicrosomal Antibody Titer in Hashimoto's Thyroiditis. *Diagn Cytopathol*. 2003;28(2):63–65. doi: 10.1002/dc.10235.
- Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health*. 2017;23(2):55–62. doi: 10.1177/2053369117705058.
- Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):11–20. doi: 10.1530/EJE-09-0044.
- Kahaly G.J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:91–98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9.
- Fadeyev V.V. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012;8(3):9–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20164595>.
- Léger J., Olivieri A., Donaldson M., Torresani T., Krude H., van Vliet G. et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *JCEM*. 2014;99(2):363–384. doi: 10.1210/jc.2013-1891.
- 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.
- Fadeyev V.V. The use of LT4 + LT3 in the treatment of hypothyroidism: guidelines of the European Thyroid Association. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012;8(2):14–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20164586>.
- Fadeyev V.V. Current approach to diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Zemskiy vrach = Zemsky medical doctor*. 2010;(2):13–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15632748>.
- Mazurina N.V. Hormon replacement therapy of hypothyroidism in patients with somatic diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya = Effective pharmacotherapy. Endocrinology*. 2013;(6):64–70. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/endokrinologiya_6_2013/osobennosti_zames-titelnoy_terapii_gipotireoza_pri_somaticheskikh_zabolevaniyakh.html.
- Duntas L.H., Yen P.M. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. *Endocrine*. 2019;66:63–69. doi: 10.1007/s12020-019-02067-9.
- Singh N., Singh P.N., Hershman J.M. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*. 2000;283(21):2822–2825. doi: 10.1001/jama.283.21.2822.
- Biondi B., Cooper D.S. Benefits of Thyrotropin Suppression Versus the Risks of Adverse Effects in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2010;20(2):135–146. doi: 10.1089/thy.2009.0311.
- Wilmar M., Wiersinga L.D., Fadeyev V.V., Nygaard B., Vanderpump M. 2012 ETA Guidelines: The use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1:55–71. doi: 10.1159/000339444.
- Stepien B.K., Huttner W.B. Transport, Metabolism, and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;(10):209. doi: 10.3389/fendo.2019.00209.
- Platonova N.M. Hypothyroidism and pregnancy. *Poliklinika = Outpatient Clinic*. 2014;(2):7–11. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201402\(1\)/7-11.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201402(1)/7-11.pdf).
- Teng W., Shan Z., Patil-Sisodia K., Cooper D.S. Hypothyroidism in pregnancy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013;1(3):228–237. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70109-8.
- Sullivan S.A., Scott A. Hypothyroidism in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2019;62(2):308–319. doi: 10.1097/GRF.0000000000000432.
- Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2019;27(3):315–389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

Информация об авторах:

Панфилова Елена Александровна, врач-эндокринолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: e4erepanova@gmail.com

Исаева Мария Петровна, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: impdoctorx@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по координации эндокринологической службы, руководитель отдела терапевтической эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: troshina@inbox.ru

Information about the authors:

Elena A. Panfilova, Endocrinologist, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: e4erepanova@gmail.com

Mariya P. Isaeva, Resident Medical Practitioner, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: impdoctorx@gmail.com

Ekaterina A. Troshina, Corr.-Member. RAS, Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director for Coordination of Endocrinology Service, Head of Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: troshina@inbox.ru