

Гипотиреоз: найти и обезвредить

А.Ф. Вербовой¹✉, ORCID: 0000-0001-6123-5610, andreyy.verbovoy@rambler.ru

Ю.А. Долгих¹, ORCID: 0000-0001-6678-6411, yulyadoll@mail.ru

Т.Ю. Каторжанская²

В.К. Каторжанский³

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Самарская городская поликлиника №9 Октябрьского района; 443110, Россия, Самара, ул. Челюскинцев, д. 1

³ Самарская консультативно-диагностическая поликлиника № 14; 443011, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 311

Резюме

Гипотиреоз является одним из распространенных заболеваний эндокринной системы. Чаще регистрируется у женщин пожилого возраста. Данное заболевание отличается неспецифичными симптомами и смазанной клинической картиной. Часто пациенты имеют множество симптомов со стороны различных органов и систем. Из-за этого гипотиреоз часто остается нераспознанным, а пациентам вовремя не назначается необходимая терапия. Врачам различных специальностей следует обращать внимание на симптомы, которыми может проявляться гипофункция щитовидной железы. Особенно это касается пожилых пациентов. В качестве скрининга используется определение тиреотропного гормона (ТТГ). В первую очередь следует обратить внимание на патологию сердечно-сосудистой системы, наличие артериальной гипертензии, часто диастолической и плохо контролируемой, снижение ударного объема и частоты сердечных сокращений. Также при гипотиреозе отмечены нарушения липидного обмена, более раннее начало атеросклероза, связь с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. Поэтому рекомендуется диагностика гипотиреоза у пациентов с указанными заболеваниями. Также следует проводить скрининг при наличии неврологических нарушений, депрессивных и тревожных расстройствах, заболеваниях желудочно-кишечного тракта и гематологических нарушениях (анемиях). Определение ТТГ входит в план обследования при бесплодии, а также может быть необходимо и при других нарушениях репродуктивной системы: менструального цикла у женщин и андрогенного дефицита у мужчин. Лечение манифестного гипотиреоза заключается в назначении заместительной терапии левотироксином. В случае выявления субклинического гипотиреоза вопрос о лечении решается индивидуально и зависит от уровня ТТГ, возраста пациента, клинических проявлений заболевания.

Ключевые слова: гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, метаболический синдром

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Каторжанская Т.Ю., Каторжанский В.К. Гипотиреоз: найти и обезвредить. *Медицинский совет.* 2021;(12):266–274. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-266-274>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypothyroidism: find and neutralize

Andrey F. Verbovoy¹✉, ORCID: 0000-0001-6123-5610, andreyy.verbovoy@rambler.ru

Yulia A. Dolgikh¹, ORCID: 0000-0001-6678-6411, yulyadoll@mail.ru

Tatyana Yu. Katorzhanskaya²

Vadim K. Katorzhanskiy³

¹ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Samara City Polyclinic No. 9 of the Oktyabrsky district; 1, Chelyuskintsev St., Samara, 443110, Russia

³ Samara Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 14; 311, Novo-Sadovaya St., Samara, 443011, Russia

Abstract

Hypothyroidism is one of the most common diseases of the endocrine system. It is more often recorded in older women. This disease is characterized by nonspecific symptoms and a blurred clinical picture. Patients often have many symptoms from various organs and systems. Because of this, hypothyroidism often remains unrecognized, and patients are not prescribed the necessary therapy on time. Doctors of various specialties should pay attention to the symptoms that may manifest as hypothyroidism. This is especially true for elderly patients. As a screening, the definition of thyroid-stimulating hormone (TSH) is used. First of all, attention should be paid to the pathology of the cardiovascular system, the presence of arterial hypertension, often diastolic and poorly controlled, a decrease in stroke volume and heart rate. Also, in hypothyroidism, lipid metabolism disorders, an earlier onset of atherosclerosis, a connection with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus were noted. Therefore, it is recommended to diagnose hypothyroidism in patients with these diseases. Screening should also be done in the presence of neurological disorders, depressive and anxiety disorders, gastrointestinal diseases, and hematological disorders (anemias). The determination of TSH is included in the examination plan for infertility, and may also be necessary for other disorders of the reproductive system: menstrual irregularities in women and androgen deficiency in men. Treatment of overt hypothyroidism consists in the appointment of replacement therapy with levothyroxine. If subclinical hypothyroidism is detected, the question of treatment is decided individually and depends on the level of TSH, the patient's age, and the clinical manifestations of the disease.

Keywords: hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, cardiovascular diseases, arterial hypertension, metabolic syndrome

For citation: Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A., Katorzhanskaya T.Yu., Katorzhanskiy V.K. Hypothyroidism: find and neutralize. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):266–274. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-266-274>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди болезней эндокринной системы заболевания щитовидной железы (ЩЖ) являются достаточно распространенными. Из них наиболее часто встречается гипотиреоз. Данное заболевание является полисимптомным, что делает его объектом внимания не только эндокринологов, но и врачей самых разных специальностей (терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, гинекологов и др.).

Частота встречаемости гипотиреоза отличается в зависимости от возраста и пола. Максимальная распространенность манифестного гипотиреоза наблюдается у лиц старшего возраста (чаще у женщин), когда в большинстве случаев имеется целый комплекс различных сопутствующих заболеваний. Частота субклинического гипотиреоза (СГ) немного выше и составляет от 3% у мужчин до 10% у женщин [1].

Гипотиреоз представляет собой клинический синдром, который развивается вследствие стойкого дефицита гормонов ЩЖ или снижения их биологического эффекта на тканевом уровне. Различают следующие виды гипотиреоза:

- первичный – возникает вследствие нарушений в самой ЩЖ. Это наиболее распространенный вариант гипотиреоза. Чаще всего его причиной является аутоиммунный тиреоидит (АИТ);
- вторичный (центральный) – развивается из-за поражения гипофиза (травмы, облучение, кровоизлияния, нейротрофической и др.). Распространен намного реже, чем первичный гипотиреоз;
- периферический (тканевой) – обусловлен нарушением чувствительности тканей к гормонам ЩЖ. Встречается крайне редко.

Тиреоидные гормоны регулируют работу практически всех органов и систем человека, поэтому так необходимо вовремя выявлять и проводить лечение сниженной функции ЩЖ.

В качестве диагностики гипотиреоза используют определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4св), трийодтиронина (Т3св). Для подтверждения АИТ используют определение титра антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. При первичном манифестном гипотиреозе ТТГ повышен, а Т4св снижен. СГ – состояние, при котором ТТГ повышен, но Т4св находится в пределах нормальных значений. Около 2,5% случаев СГ ежегодно прогрессирует до клинически явного гипотиреоза. Скорость прогрессирования выше у пациентов с аутоантителами к ЩЖ и более высоким уровнем ТТГ. Однако в 40% случаев функция ЩЖ самопроизвольно нормализуется [2], поэтому в случае выявления СГ требуется повторное гормональное обследование.

Несмотря на кажущуюся простоту диагностики данной патологии, существует определенная проблема в своевременном выявлении гипотиреоза. Это объясняется стертой клинической картиной, разнообразием и неспецифичностью симптомов. Часто проходит длительное время от начала развития симптомов до постановки диагноза, в 9% случаев адекватное лечение назначается только через 10 лет и более от появления симптомов.

Тем не менее выявлять как манифестный, так и СГ необходимо своевременно, так как даже субклиническое снижение функции ЩЖ приводит к нарушениям различных органов и систем: сердечно-сосудистой, нервной, репродуктивной, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и др. Однако из-за неспецифичности проявлений связь их с СГ можно проследить только ретроспективно при исчезновении симптомов на фоне лечения [3, 4]. В связи с этим врач практически любой специальности должен помнить о данном заболевании и при необходимости провести диагностику. Особенно это касается пожилых пациентов, имеющих разнообразные жалобы.

В качестве скрининга используется определение уровня ТТГ. Необходимо определить, какие же симптомы должны насторожить врача в отношении поиска тиреоидной недостаточности и проведения скрининга.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

При гипотиреозе в первую очередь страдает сердечно-сосудистая система вследствие снижения частоты сердечных сокращений, уменьшения сердечного выброса, ударного объема и сократимости миокарда [5]. Снижение тиреоидной функции, в том числе и субклиническое, особенно при ТТГ выше 10 мМЕ/л, ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и цереброваскулярных заболеваний, а также повышением смертности [2, 6]. Также гипотиреоз связан с более высоким риском госпитализации среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7]. Гипотиреоз приводит к дистрофическим изменениям сердечной мышцы вследствие недостаточности коронарного кровотока и нарушений обмена веществ в миокарде. Клинически это проявляется кардиалгиями и дилатацией полостей сердца, наблюдается диастолическая дисфункция, которую диагностируют уже при СГ [8, 9]. Повышение артериального давления (АД) при гипотиреозе встречается чаще, чем в общей популяции, а также увеличивается риск развития артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с ИБС [10]. Существует связь между уровнем ТТГ и выраженностью АГ [11], которая при гипотиреозе чаще бывает диастолической. При этом

наблюдается повышенная вариабельность АД в дневное время и недостаточное его снижение ночью [11–13]. Поэтому врачу следует обратить внимание на пациентов с нарушением суточного профиля АД, а также с плохо контролируемой гипертензией, так как некомпенсированный СГ может быть фактором риска скрытой неэффективности гипотензивной терапии, в то время как компенсация функции ЩЖ снижает уровень амбулаторного АД и улучшает его суточный профиль [14–16]. Кроме того, сочетание АГ и гипотиреоза характеризуется гипертрофией левого желудочка и диастолической дисфункцией [17].

Снижение тиреоидной функции негативно влияет на течение и прогноз сердечной недостаточности. Так, у пациентов с имеющейся сердечной недостаточностью СГ с ТТГ ≥ 7 мМЕ/л и изолированным низким уровнем ТЗсв ассоциируется с плохим прогнозом [18]. В другом исследовании было показано, что СГ может быть связан с неблагоприятным прогнозом, сопровождающимся снижением переносимости физической нагрузки и повышением легочного АД у пациентов с сердечной недостаточностью [19], хотя в некоторых работах не было обнаружено связи СГ с увеличением риска смерти среди пациентов с сердечной недостаточностью [20].

Лечение гипотиреоза должно начинаться как можно раньше, так как назначение адекватной заместительной терапии влияет на риск развития кардиоваскулярной патологии. По данным зарубежных исследователей, сердечно-сосудистый риск увеличивается у нелеченных пациентов по сравнению с пациентами, получающими лечение. У пациентов, принимающих левотироксин, на повышение сердечно-сосудистого риска оказывает влияние как избыточное лечение (слишком высокая доза), так и наоборот – недостаточная компенсация пациента. Это демонстрирует важность начала лечения и поддержания биохимического эутиреоза у пациентов с гипотиреозом для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [21].

Что касается лечения СГ, особенно у пожилых пациентов, то мнения по этому вопросу достаточно спорные. Лишь небольшая часть пациентов с СГ имеют симптомы, а доказательства того, что левотироксин улучшает качество жизни этих пациентов, неоднозначны. СГ у пациентов младше 65 лет связан с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии, однако до конца не ясно, может ли заместительная терапия снизить эти риски. Крупное обсервационное исследование британской базы данных показало, что назначение левотироксина может снизить риск ИБС у пациентов младше 70 лет [2]. Следовательно, решение о лечении СГ должно приниматься индивидуально с учетом возраста пациента и наличия симптомов. Учитывая, что субклиническая тиреоидная недостаточность с течением времени может восстанавливаться, рекомендуется тщательный мониторинг функции ЩЖ [22].

ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Оказывая влияние на жировой обмен, гипотиреоз приводит к изменениям липидного спектра по типу атерогенной дислипидемии. Это способствует развитию атероскле-

роза, который у таких пациентов характеризуется более ранним началом и быстрым развитием. При тиреоидной недостаточности происходит повышение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и небольшое повышение триглицеридов [9, 23]. Аналогичные нарушения наблюдаются уже при СГ. В среднем от 1 до 11% пациентов с дислипидемией имеют СГ [24]. Стоит отметить, что влияние уровня ТТГ на уровень общего холестерина и ЛПНП более выражено в возрасте 40–49 и 60–69 лет по сравнению с более молодыми людьми, что позволяет предположить, что СГ ухудшает влияние возраста на липидный профиль [25]. Также было показано, что у пациентов с СГ с более высоким уровнем ТТГ в сыворотке наблюдалось значительное повышение фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), участвующего в гомеостазе липидов, что дополнительно способствует более высокому уровню ЛПНП, чем у лиц с эутиреоидным статусом [26, 27].

Лечение левотироксином при гипотиреозе оказывает положительный эффект на липидный обмен. Требуется 4–6 нед. заместительной терапии для коррекции дислипидемии [28], хотя у ряда пациентов нарушения липидного профиля сохраняются и после лечения.

Дислипидемия в сочетании с другими факторами может приводить к увеличению толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (КИМ). По данным двух метаанализов было показано, что терапия левотироксином в течение длительного времени (более 6 мес.) приводит к уменьшению толщины КИМ. Авторы считают, что данный эффект зависит от многих факторов, среди которых улучшение липидного профиля и влияние на АД. При этом более выраженное снижение толщины КИМ наблюдалось у пациентов с исходным уровнем ТТГ выше 10 мМЕ/л по сравнению с пациентами с ТТГ менее 10 мМЕ/л [29, 30]. В другом исследовании у женщин с манифестным гипотиреозом и СГ также наблюдалось увеличение толщины КИМ по сравнению с эутиреоидными лицами [31]. Однако популяционное исследование в Италии не показало связи СГ со средним уровнем ТТГ 5,09 (4,41–6,84) мМЕ/л с повышением показателя КИМ [32]. Аналогичные данные получены в исследовании TRUST, которое не показало значимых различий в значении КИМ у пациентов с легким СГ при лечении левотироксином [33].

Таким образом, необходимо обследовать пациентов с нарушениями липидного обмена на наличие гипотиреоза и начинать заместительную терапию, особенно у пациентов с манифестным гипотиреозом и СГ при ТТГ выше 10 мМЕ/л.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Метаболический синдром (МС) представляет собой симптомокомплекс, в основе которого находится висцеральное ожирение в сочетании с нарушениями углеводного, липидного, пуринового обменов, а также АГ [34]. В настоящее время имеются работы, демонстрирующие

связь гипофункции ЩЖ с МС. Отмечено, что уровень ТТГ даже в пределах нормальных значений имеет прямую ассоциацию с компонентами МС, в том числе с резистентностью к инсулину [35], а высоконормальные значения ТТГ являются маркером кардиометаболического риска [36]. СГ также был связан с повышенным риском развития МС в азиатских исследованиях [37].

Ожирение является основным компонентом МС. В план обследования пациентов с ожирением должно обязательно входить определение уровня ТТГ. Это связано с тем, что при гипотиреозе снижается расход энергии и уровень основного обмена, что способствует набору веса. При этом даже при нормальном весе повышение уровня ТТГ связано с метаболическими нарушениями [38].

Продemonстрирована связь нарушения функции ЩЖ с нарушениями углеводного обмена. Так, нарушение гликемии натощак чаще встречалось у пациентов с СГ, а риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2) при СГ увеличивается в 2,29 раза [39]. Аналогичные результаты представлены G. Brenta et al. [38]. Авторы провели анализ ряда исследований, который показал, что распространенность гипотиреоза выше при СД 2. При этом заболеваемость СД 2 повышалась в 1,09 раза с каждым удвоением уровня ТТГ, а частота предиабета увеличивалась на 15% при ТТГ > 5 мМЕ/л [40].

СД 2 и гипотиреоз, как явный, так и СГ, взаимно отягощают течение друг друга. В случае сочетания этих заболеваний усиливаются процессы атерогенеза и формирования дислипидемии [41–43], наблюдаются более высокие показатели АД и ухудшается его суточный профиль [44], увеличивается частота наджелудочковых и желудочковых экстрасистол высоких градаций у пациентов с ИБС [45]. При сочетании СГ и СД регистрируется больше диабетических осложнений [40], а также худший гликемический контроль, особенно у женщин [46].

Таким образом, следует проводить активное обследование пациентов с МС и СД 2 для выявления тиреоидной недостаточности и назначать заместительную терапию.

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Среди нарушений эндокринной системы, которые могут быть связаны с гипофункцией ЩЖ, стоит выделить гиперпролактинемия и нарушения репродуктивной системы: гипогонадизм у мужчин, нарушения менструального цикла и бесплодие у женщин.

При наличии высокого уровня пролактина следует исследовать тиреоидную функцию. Гиперпролактинемия встречается у 40% пациентов с гипотиреозом и может наблюдаться не только у женщин, но и у мужчин. Это связано с гиперпродукцией гипоталамусом тиреотропин-рилизинг-гормона, который стимулирует в аденогипофизе выработку как ТТГ, так и пролактина.

Обследование с целью исключения гипотиреоза должно проводиться пациентам-мужчинам при предъявлении жалоб на снижение потенции и либидо, а также при мужском бесплодии. Причинами гипогонадизма при гипотиреозе может быть как избыточная секреция пролактина,

так и непосредственное нарушение функции половых желез, так как тиреоидные гормоны оказывают влияние на мужскую репродуктивную систему и уровень половых гормонов [47]. По данным Т.И. Крицкого и др. [46], у мужчин с гипотиреозом частота андрогенного дефицита и его клинических признаков была в 5 раз выше, чем у мужчин без гипотиреоза. При этом у мужчин с гипотиреозом в возрасте 21–35 лет частота гипогонадизма составляла 40%, а в возрастной группе 36–60 лет этот показатель достигал 70%. Содержание тестостерона отрицательно коррелировало с уровнем ТТГ, причем данные ассоциации были статистически более значимы у молодых пациентов. Клинические проявления андрогенного дефицита были более выражены в старшей группе [48].

У женщин показаниями для проведения скрининга гипофункции ЩЖ могут быть бесплодие, а также различные нарушения менструального цикла, которые возникают у 33–80% больных. Эти нарушения могут быть как по типу аменореи, так и полименореи [49, с. 151–162]. Также врачу следует обратить внимание на пациенток, имеющих, помимо нарушения менструального цикла, легкий или умеренный гирсутизм на фоне гиперандрогении, встречающейся у женщин при гипотиреозе. Это связано со снижением активности ароматазы, торможением синтеза эстрадиола из тестостерона с повышением концентрации последнего [50].

Снижение тиреоидной функции неблагоприятно влияет на течение беременности, может быть причиной невынашивания, а также приводит к повышению риска преждевременных родов. Своевременное лечение поможет избежать этих осложнений. По данным метаанализа, назначение левотироксина снижает частоту преждевременных родов и невынашивания [51]. Скрининг гипотиреоза особенно необходим пациенткам, имеющим в анамнезе предыдущие беременности, которые закончились выкидышем или родами раньше срока; пациенткам, являющимся носителями тиреоидных аутоантител; пациенткам, забеременевшим с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Таким образом, исследование тиреоидной функции и ее компенсация необходимы при бесплодии, патологии беременности, а также других репродуктивных нарушениях как у женщин, так и у мужчин.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Симптомы со стороны нервной системы являются не такими уж и редкими при гипотиреозе, хотя распространенность этих проявлений при гипотиреозе отличается по данным различных авторов: частота полинейропатии – от 3,2 до 90%, а миопатии – от 4,4 до 80% [52], но иногда именно они являются одними из первых симптомов этого заболевания. Основными неврологическими проявлениями тиреоидной недостаточности являются полинейропатии, миопатии, туннельные синдромы [53]. Клинически они проявляются парестезиями, нарушением вибрационной и мышечно-суставной чувствительности, болями в мышцах, снижением сухожильных рефлексов, слабостью проксимальных мышц тазового пояса.

Возможно наличие миотонического феномена, который проявляется замедленным расслаблением мышц [52].

Еще одним частым проявлением гипотиреоза являются нарушения психики и когнитивные изменения. Основные симптомы при этом – снижение памяти, внимания. Кроме того, более половины пациентов имеют ту или иную степень депрессии и тревожные расстройства [54]. Однако СГ, по данным метаанализа, ассоциируется с депрессией только у пациентов младше 60 лет, в то время как в старшей группе такой связи не было обнаружено. При этом разница при приеме заместительной терапии в сравнении с группой плацебо была незначительной [55].

Таким образом, пациентам с вышеуказанными проявлениями необходимо активное выявление гипотиреоза.

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Показанием для поиска гипотиреоза могут быть гематологические нарушения. Чаще всего встречаются нормохромная нормоцитарная и гипохромная железодефицитная анемии, реже – B_{12} -дефицитная (пернициозная) анемия (около 10% больных с гипотиреозом) [56]. Данные нарушения, вероятно, связаны с дефицитом железа и могут регистрироваться уже при минимальных нарушениях тиреоидной функции. При СГ анемии чаще легкого течения, микроили нормоцитарные. Однако даже при СГ нарушения имеют стойкий характер и усугубляются без заместительной терапии, приводя к более выраженному дефициту железа. Назначение заместительной терапии левотироксином способствует улучшению обмена железа, особенно у пациентов с изначально более выраженным микроцитозом [57].

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Желудочно-кишечные симптомы при гипотиреозе встречаются достаточно часто и достигают 68,54% по данным M. Bathla et al. [54]. Для гипотиреоза характерны запоры и дискинезия желчных путей, которая приводит в последующем к образованию камней желчного пузыря и формированию желчнокаменной болезни. Гипотиреоз вследствие АИТ может сочетаться с аутоиммунным гастритом, обусловленным наличием антител к париетальным клеткам. Эти антитела выявляют у 32–40% пациентов с гипотиреозом аутоиммунной этиологии [58].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА

В качестве терапии тиреоидной недостаточности используется препарат левотироксин. Доза препарата рассчитывается индивидуально и зависит от возраста больного, его массы тела, этиологии заболевания, а также сопутствующей патологии.

В случае первичного гипотиреоза у пациентов в возрастной группе моложе 50 лет без тяжелых кардиоваскулярных заболеваний доза левотироксина составляет 1,6 мкг на 1 кг массы тела. В этом случае ориентировочная доза препарата у женщин составляет 75–100 мкг/сут,

а у мужчин – 100–150 мкг/сут. Если у больного имеется выраженное ожирение, то следует ориентироваться на идеальную массу тела. Лечение начинают с малых доз (50 мкг) с постепенным повышением до достижения полной заместительной дозы. Терапия послеоперационного гипотиреоза проводится сразу после оперативного вмешательства, при этом назначают полную заместительную дозу [59].

Компенсацию тиреоидной недостаточности оценивают по уровню ТТГ через 2–3 мес. после назначения полной дозы левотироксина. При достижении адекватной концентрации ТТГ дальнейший его контроль проводят через 4–6 мес., затем ежегодно.

У пациентов старше 50 лет, а также при наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы терапия гипотиреоза имеет некоторые особенности. Это связано с действием тиреоидных гормонов на миокард, которые при уже имеющейся коронарной недостаточности могут приводить к ухудшению кровоснабжения миокарда. Левотироксин данной категории пациентов назначают из расчета 0,9 мкг на 1 кг массы тела. Начинают терапию с 12,5–25 мкг/сут с последующим увеличением на 25 мкг/сут каждые 2 мес. до достижения нормальных значений ТТГ. При появлении или ухудшении симптомов кардиоваскулярной патологии дозу левотироксина снижают до предыдущей и проводят соответствующую сердечно-сосудистую терапию. Возможно назначение малых доз β -блокаторов при увеличении частоты сердечных сокращений. Цель лечения гипотиреоза заключается в уменьшении ее без ухудшения состояния сердца.

Стоит отметить, что при назначении заместительной терапии нужно обращать внимание на наличие патологии ЖКТ, так как некоторые заболевания могут нарушать всасывание левотироксина и тем самым затруднять достижение компенсации пациента. Влиять на абсорбцию данного препарата могут состояния, сопровождающиеся снижением секреции соляной кислоты и pH желудка, синдром мальабсорбции, целиакия, лактазная недостаточность. О возможном наличии у пациента лактазной недостаточности необходимо помнить, так как это заболевание является достаточно распространенным, особенно среди лиц старшего возраста. Кроме того, лактоза может входить в состав различных препаратов, принимаемых пациентом, и таким образом способствовать нарушению всасывания левотироксина [60–62]. В связи с этим при назначении лечения следует отдавать предпочтение препаратам, не содержащим в своем составе лактозу. Это относится и к препаратам левотироксина, так как они принимаются пациентами, как правило, пожизненно.

В Российской Федерации на данный момент среди препаратов левотироксина только L-тироксин «Берлин Хеми» имеет безлактозную форму. Этот препарат успешно зарекомендовал себя на фармацевтическом рынке, опыт его применения составляет не один десяток лет. Безлактозная форма левотироксина обладает лучшей переносимостью, что важно при длительной терапии и способствует улучшению комплаентности пациента. Также данная форма препарата характеризуется большей стабильностью действующего вещества, что позволя-

ет ожидать более надежного эффекта от терапии и добиться лучшей компенсации гипотиреоза не только у лиц с лактозной недостаточностью, но и в остальной популяции пациентов [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гормоны ЩЖ играют важную роль в регуляции работы органов и систем, а снижение выработки этих гормонов, даже субклиническое, приводит к многообразным нарушениям. Тиреоидная недостаточность может проявляться совершенно разными симптомами, что затрудняет ее диагностику. При ряде патологических состояний требуется активная диагностика гипотиреоза. К ним относятся заболевания сердечно-сосудистой

системы, в частности плохо контролируемая АГ, нарушения суточного профиля АД. Также исследование ТТГ необходимо при ожирении, МС, нарушениях липидного и углеводного обменов, нейропсихических нарушениях (полинейропатии, туннельные синдромы, депрессии, тревожные состояния), анемиях, заболеваниях ЖКТ, репродуктивной системы, особенно при бесплодии и патологии беременности. Лечение манифестного гипотиреоза улучшает состояние пациентов. При ведении пациентов с СГ нужно проводить мониторинг функции ЩЖ, а назначать заместительную терапию – ориентируясь на уровень ТТГ, возраст пациента и симптомы заболевания.



Поступила / Received 28.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021

Принята в печать / Accepted 25.03.2021

Список литературы

- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартirosян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе. *Эффективная фармако-терапия*. 2016;(4):40–44. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/porazhenie_razlichnykh_organov_i_sistem_pri_gipotireoze.html.
- Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health*. 2017;23(2):55–62. <https://doi.org/10.1177/2053369117705058>.
- Dutta D., Ahuja A., Selvan C. Immunoglobulin G4 related thyroid disorders: Diagnostic challenges and clinical outcomes. *Endokrynol Pol*. 2016;67(5): 520–524. <https://doi.org/10.5603/ep.2016.0061>.
- Erem C., Suleyman A.K., Civan N., Mentese A., Nuhoglu I., Uzun A. et al. The effect of L-thyroxine replacement therapy on ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res*. 2016;41(4):350–360. <https://doi.org/10.3109/07435800.2016.1163722>.
- Sharma A.K., Arya R., Mehta R., Sharma R., Sharma A.K. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. *Curr Med Chem*. 2013;20(35):4411–4418. <https://doi.org/10.2174/09298673113206660255>.
- Duntas L.H., Chiovato L. Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Eur Endocrinol*. 2014;10(2):157–160. <https://doi.org/10.17925/EE.2014.10.02.157>.
- Ro K., Yuen A.D., Du L., Ro C.C., Seger C., Yeh M.W. et al. Impact of Hypothyroidism and Heart Failure on Hospitalization Risk. *Thyroid*. 2018;28(9):1094–1100. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0362>.
- Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова Л.В. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;10(2):16–21. <https://doi.org/10.14341/cet201410216-21>.
- Каприлова И.Ю. Показатели липидного профиля и функциональное состояние миокарда у женщин с гипотиреозом. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2014;(2):60–63. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/pokazateli-lipidnogo-profilya-i-funktsionalnoe-sostoyanie-miokarda-u-zhenshin-s-gipotireozom>.
- Волкова А.Р., Беркович О.А., Дора С.В., Дыгун О.Д. Субклинический гипотиреоз и риск артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(4):409–415. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415>.
- Дробышева Е.С., Семко А.А. Гипотиреоз как фактор риска развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов с ИБС. В: *Наука сегодня: глобальные вызовы и механизмы развития: материалы международной научно-практической конференции. Вологда, 25 апреля 2018 г.* Вологда: Маркер; 2018. С. 102–105. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34956076>.
- Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Гагарина А.А., Савчук Е.А., Ушаков А.В. Особенности суточного профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от состояния функции щитовидной железы. *Таврический медицинский вестник*. 2018;21(4):57–64. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-sutochnogo-profilya-arterialnogo-davleniya-i-variabelnosti-serdechnogo-ritma-u-bolnykh-arterialnoy-gipertenziiy-v-1>.
- Раскина Е.А., Сергеев И.А., Феськова А.А., Перфильева М.В. Особенности течения артериальной гипертензии на фоне субклинического гипотиреоза. *Национальное здоровье*. 2018;(2):143–149. Режим доступа: <https://www.national-zdorov.ru/userfiles/file/pvkgxjlhrn12er0x9udpobc kwi138fvo.pdf>.
- Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова Л.В. Особенности диастолической функции сердца при аутоиммунном тиреоидите с различной степенью минимальной тиреоидной недостаточности. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012;8(4):42–46. <https://doi.org/10.14341/ket20128442-46>.
- Феськова А.А., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С., Чернов А.В. Влияние субклинической гипофункции щитовидной железы на клиническое течение гипертензивной болезни. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2015;18(6):35–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25033541>.
- Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Морозова Е.П., Дурыгина Е.М., Казакова Л.В. Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015;11(2):55–62. <https://doi.org/10.14341/ket2015255-62>.
- Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Савчук Е.А., Гагарина А.А., Гордиенко А.И., Химич Н.В., Ушаков А.В. Влияние различных вариантов дисфункции щитовидной железы на характер ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(5):538–547. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547>.
- Kannan L., Shaw P.A., Morley M.P., Brandimarto J., Fang J.C., Sweitzer N.K. et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018;11(12):e005266. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.118.005266>.
- Sato Y., Yoshida A., Kimishima Y., Kiko T., Watanabe S., Kanno Y. et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients. *Can J Cardiol*. 2018;34(1):80–87. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.10.021>.
- Frey A., Kroiss M., Berliner D., Seifert M., Allolio B., Güder G. et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):300–305. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.064>.
- Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H.L., Brix T.H., Hegedüs L. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):407–416. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0006>.
- Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*. 2019;12:2. <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0063-3>.
- Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., Аксенова Ю.О., Мешков А.Н. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):74–81. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-74-81>.
- Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Феськова А.А. Субклинический гипотиреоз как одна из причин дислипидемии. *Клиническая медицина*. 2015;93(1):13–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/subklinicheskiy-gipotireoz-kak-odno-iz-prichin-dislipidemii>.
- Zhao M., Yang T., Chen L., Tang X., Guan Q., Zhang B. et al. Subclinical hypothyroidism might worsen the effects of aging on serum lipid profiles: a population-based case-control study. *Thyroid*. 2015;25(5):485–493. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0219>.
- Gong Y., Ma Y., Ye Z., Fu Z., Yang P., Gao B. et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulating hepatic PCSK9 expression. *Metabolism*. 2017;76:32–41. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.07.006>.

27. Fazaeli M., Khoshdel A., Shafiepour M., Rohban M. The influence of sub-clinical hypothyroidism on serum lipid profile, PCSK9 levels and CD36 expression on monocytes. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):312–316. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.021>.
28. Rizo C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:76–84. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010076>.
29. Zhao T., Chen B., Zhou Y., Wang X., Zhang Y., Wang H., Shan Z. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in sub-clinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(10):e016053. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016053>.
30. Aziz M., Kandimalla Y., Machavarapu A., Saxena A., Das S., Younus A. et al. Effect of thyroxine treatment on carotid intima-media thickness (CINT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(7):643–659. <https://doi.org/10.5551/jat.39917>.
31. Saif A., Mousa S., Assem M., Tharwat N., Abdelhamid A. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Connect.* 2018;7(10):1075–1080. <https://doi.org/10.1530/ec-18-0194>.
32. Delitala A.P., Filigheddu F., Orru M., AlGhatrif M., Steri M., Pilia M.G. et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(12):1104–1110. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.09.001>.
33. Blum M.R., Gencer B., Adam L., Feller M., Collet T.H., da Costa B.R. et al. Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2988–2997. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-00279>.
34. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барабаш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
35. Park S.Y., Park S.E., Jung S.W., Jin H.S., Park I.B., Ahn S.V., Lee S. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(1):87–96. <https://doi.org/10.1111/cen.13345>.
36. Chang Y.C., Hua S.C., Chang C.H., Kao W.Y., Lee H.L., Chuang L.M. et al. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. *J Clin Med.* 2019;8(6):817. <https://doi.org/10.3390/jcm8060817>.
37. Yang L., Lv X., Yue F., Wei D., Liu W., Zhang T. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *Endocr Res.* 2016;41(2):158–165. <https://doi.org/10.3109/0743580.0.2015.1108332>.
38. Amouzegar A., Kazemian E., Abdi H., Mansournia M.A., Bakhtiyari M., Hosseini M.S., Azizi F. Association Between Thyroid Function and Development of Different Obesity Phenotypes in Euthyroid Adults: A Nine-Year Follow-Up. *Thyroid.* 2018;28(4):458–464. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0454>.
39. Xu C., Zhou L., Wu K., Li Y., Xu J., Jiang D., Gao L. Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance Are Induced via the IRE1alpha/XBP-1 Pathway in Subclinical Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:303. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00303>.
40. Brenta G., Caballero A.S., Nunes M.T. Case Finding for Hypothyroidism Should Include Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome Patients: A Latin American Thyroid Society (Lats) Position Statement. *Endocr Pract.* 2019;25(1):101–105. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0317>.
41. Юзвенко Т.Ю. Особенности перебігу цукрового діабету 2-го типу у поєднанні з гіпотиреозом. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2015;8(7):73–77. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.8.7.2015.72341>.
42. Серкин Д.М., Серкина М.В., Серебрякова О.М., Гринь Н.О. Роль инсулинорезистентности в формировании дислипидемий у пациентов с дисфункциями щитовидной железы. *Забайкальский медицинский вестник.* 2017;(1):1–10. Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/1-za-2017-god/rol-insulinorezistentosti-v-formirovani-dislipidemij-u-pacientov-s-disfunkcijami-shhitovidnoj-zhelezy>.
43. Петрик Г.Г. Показатели метаболизма и гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и гипотиреозом. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая.* 2011;7(3):62–66. Режим доступа: <https://cet-endojournals.ru/et/article/view/4263/2400>.
44. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И., Глушко А.С. Артериальная гипертензия и ремоделирование сосудов у больных с сахарным диабетом второго типа на фоне сниженной функции щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;20(4):61–65. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertenziya-i-remodelirovanie-sosudov-u-bolnyh-s-saharnym-diabetom-vtorogo-tipa-na-fone-snizhennoy-funktsii-shhitovidnoy>.
45. Федорова А.П., Серебрякова О.В., Серкин Д.М., Кузьмина К.В., Лыков А.В. Нарушения ритма сердца у женщин с коморбидностью ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза. *Забайкальский медицинский вестник.* 2016;(1):15–21. Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/1-za-2016-god/narusheniya-ritma-serdca-u-zhenshin-s-komorbidnostju-ishemicheskoy-bolezni-serdca-saharnogo-diabeta-2-tipa-i-subklinicheskogo-gipotireoza>.
46. Cho J.H., Kim H.J., Lee J.H., Park I.R., Moon J.S., Yoon J.S. et al. Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Intern Med.* 2016;31(4):703–711. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.198>.
47. La Vignera S., Vita R., Condorelli R.A., Mongioi L.M., Presti S., Benavente S., Calogero A.E. Impact of thyroid disease on testicular function. *Endocrine.* 2017;58(3):397–407. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1303-8>.
48. Крицкий Т.И., Пасечко Н.В. Взаимосвязь гипотиреоза и андрогенного дефицита у мужчин в разные периоды зрелого возраста. *Международный эндокринологический журнал.* 2018;14(1):35–39. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127089>.
49. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. (ред.). *Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей.* М.: МИА; 2010. 534 с.
50. Иловайская И.А. Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика. *Доктор.Ру.* 2018;6(150):49–55. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55>.
51. Rao M., Zeng Z., Zhou F., Wang H., Liu J., Wang R. et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(3):344–361. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz003>.
52. Романенкова Ю.С., Кузьмина Т.И., Кызымко М.И. Дифференциальная диагностика неврологического дефицита при гипотиреозе. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2017;(8-3):143–148. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.62.058>.
53. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе. *Эффективная фармакотерапия.* 2016;(4):40–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25694491>.
54. Bathla M., Singh M., Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):468–474. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183476>.
55. Zhao T., Chen B.M., Zhao X.M., Shan Z.Y. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):239. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0283-7>.
56. Вернигорский В.С., Власенко М.В., Паламарчук А.В., Нежинская-Остапенко З.П., Литвинова С.В., Вильчинская Н.В., Шкаровская С.В. Терапевтические маски гипотиреоза. *Международный эндокринологический журнал.* 2018;14(5):503–507. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688>.
57. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В. Гематологические нарушения при субклиническом гипотиреозе и их динамика в процессе заместительной терапии. *Клиническая медицина.* 2013;91(9):29–33. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gematologicheskie-narusheniya-pri-subklinicheskom-gipotireoze-i-ih-dinamika-v-protsesse-zamestitelnoy-terapii>.
58. Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):241–252. <https://doi.org/10.1530/eje-14-0047>.
59. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Гипотиреоз: начало заместительной терапии. *Терапия.* 2016;(6):68–70. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/34040>.
60. 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 R D.* 2016;16(1):53–68. <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0116-6>.
61. Muñoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid.* 2006;16(11):1171–1173. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.1171>.
62. 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. <https://doi.org/10.1177/030006059402200504>.
63. Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы. *Медицинский совет.* 2020;(7):96–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-96-107>.

References

- Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S., Petunina V.V. Injury of Various Organs and Body Systems During Hypothyroidism. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2016;(4):40–44. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/porazhenie_razlichnykh_organov_i_sistem_pri_gipotireoze.html.
- Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health*. 2017;23(2):55–62. <https://doi.org/10.1177/2053369117705058>.
- Dutta D., Ahuja A., Selvan C. Immunoglobulin G4 related thyroid disorders: Diagnostic challenges and clinical outcomes. *Endokrynol Pol*. 2016;67(5):520–524. <https://doi.org/10.5603/ep.2016.0061>.
- Erem C., Suleyman A.K., Civan N., Mentese A., Nuhoglu I., Uzun A. et al. The effect of L-thyroxine replacement therapy on ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res*. 2016;41(4):350–360. <https://doi.org/10.3109/07435800.2016.1163722>.
- Sharma A.K., Arya R., Mehta R., Sharma A.K. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. *Curr Med Chem*. 2013;20(35):4411–4418. <https://doi.org/10.2174/09298673113206660255>.
- Duntas L.H., Chiovato L. Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Eur Endocrinol*. 2014;10(2):157–160. <https://doi.org/10.17925/EE.2014.10.02.157>.
- Ro K., Yuen A.D., Du L., Ro C.C., Seger C., Yeh M.W. et al. Impact of Hypothyroidism and Heart Failure on Hospitalization Risk. *Thyroid*. 2018;28(9):1094–1100. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0362>.
- Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V., Kasakova L.V. The Relationship between TSH Values and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Autoimmune Thyroiditis and Subclinical Hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologia = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2014;10(2):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/cet201410216-21>.
- Kapralova I.Yu. Indexes of lipid pattern and functional status of myocardium in women with hypothyroidism. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obshchenie = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2014;(2):60–63. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-lipidnogo-profilya-i-funktsionalnoe-sostoyaniye-miokarda-u-zhenshin-s-gipotireozom>.
- Volkova A.R., Berkovich O.A., Dora S.V., Dygun O.D. Subclinical hypothyroidism and hypertension risk in patients with coronary artery disease. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(4):409–415. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415>.
- Drobysheva E.S., Semko A.A. Hypothyroidism as a risk factor for the development and progression of chronic heart failure in elderly patients with coronary artery disease. In: *Science Today: Global Challenges and Development Mechanisms: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference*. Vologda, April 25, 2018. Vologda: Marker; 2018, pp. 102–105. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34956076>.
- Savchuk N.O., Kozhanova T.A., Gagarina A.A., Savchuk E.A., Ushakov A.V. Specifics of 24-hour blood pressure and heart rate variability in hypertensive patients depending on thyroid function state. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2018;21(4):57–64. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-sutochnogo-profilya-arterialnogo-davleniya-i-variabelnosti-serdechnogo-ritma-u-boalnykh-arterialnoy-gipertenziiy-v-1>.
- Raskina E.A., Sergeev I.A., Feskova A.A., Perfilieva M.V. Features of the course of hypertension on the background of subclinical hypothyroidism. *Natsionalnoe zdorov'e*. 2018;(2):143–149. (In Russ.) Available at: <https://www.natsionalnoe-zdorov.ru/userfiles/file/pvkxgjlhrn12er0x9udpocb-kwi138fvo.pdf>.
- Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V., Kazakova L.V. Peculiarities of myocardial diastolic function in patients with autoimmune thyroiditis divided according to the mild hypothyroidism range. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologia = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012;8(4):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket20128442-46>.
- Feskova A.A., Drobysheva E.S., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V. Clinical features of arterial hypertension at subclinical thyroid hypofunction. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny = Applied Information Aspects of Medicine*. 2015;18(6):35–42. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25033541>.
- Nekrasova T.A., Strongin L.G., Morozova E.P., Durygina E.M., Kazakova L.V. Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologia = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2015;11(2):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket2015255-62>.
- Savchuk N.O., Kozhanova T.A., Savchuk E.A., Gagarina A.A., Gordienko A.I., Khimich N.V., Ushakov A.V. Cardiac remodeling hypertensive patients with different forms of thyroid dysfunction. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(5):538–547. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547>.
- Kannan L., Shaw P.A., Morley M.P., Brandimarto J., Fang J.C., Sweitzer N.K. et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018;11(12):e005266. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.118.005266>.
- Sato Y., Yoshihisa A., Kimishima Y., Kiko T., Watanabe S., Kanno Y. et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients. *Can J Cardiol*. 2018;34(1):80–87. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.10.021>.
- Frey A., Kroiss M., Berliner D., Seifert M., Allolio B., Güder G. et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):300–305. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.064>.
- Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H.L., Brix T.H., Hegedüs L. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):407–416. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0006>.
- Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*. 2019;12:2. <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0063-3>.
- Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A., Aksenova Yu.O., Meshkov A.N. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-74-81>.
- Budnevsky A.V., Kravchenko A.Ya., Drobysheva Y.S., Fes'kova A.A. Subclinical hypothyroidism as a causes of dyslipidemia. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2015;93(1):13–17. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/subklinicheskii-gipotireoz-kak-odno-iz-prichin-dislipidemii>.
- Zhao M., Yang T., Chen L., Tang X., Guan Q., Zhang B. et al. Subclinical hypothyroidism might worsen the effects of aging on serum lipid profiles: a population-based case-control study. *Thyroid*. 2015;25(5):485–493. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0219>.
- Gong Y., Ma Y., Ye Z., Fu Z., Yang P., Gao B. et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulating hepatic PCSK9 expression. *Metabolism*. 2017;76:32–41. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.07.006>.
- Fazaeli M., Khoshdel A., Shafiepour M., Rohban M. The influence of subclinical hypothyroidism on serum lipid profile, PCSK9 levels and CD36 expression on monocytes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):312–316. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.021>.
- Rizos C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:76–84. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010076>.
- Zhao T., Chen B., Zhou Y., Wang X., Zhang Y., Wang H., Shan Z. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016053. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016053>.
- Aziz M., Kandimalla Y., Machavarapu A., Saxena A., Das S., Younus A. et al. Effect of thyroxine treatment on carotid intima-media thickness (CIMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(7):643–659. <https://doi.org/10.5551/jat.39917>.
- Saif A., Mousa S., Assem M., Tharwat N., Abdelhamid A. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Connect*. 2018;7(10):1075–1080. <https://doi.org/10.1530/ec-18-0194>.
- Delitala A.P., Filigheddu F., Orru M., AlGhatrif M., Steri M., Pilia M.G. et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(12):1104–1110. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.09.001>.
- Blum M.R., Gencer B., Adam L., Feller M., Collet T.H., da Costa B.R. et al. Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2988–2997. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-00279>.
- Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Comorbidity in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Park S.Y., Park S.E., Jung S.W., Jin H.S., Park I.B., Ahn S.V., Lee S. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(1):87–96. <https://doi.org/10.1111/cen.13345>.
- Chang Y.C., Hua S.C., Chang C.H., Kao W.Y., Lee H.L., Chuang L.M. et al. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. *J Clin Med*. 2019;8(6):817. <https://doi.org/10.3390/jcm8060817>.
- Yang L., Lv X., Yue F., Wei D., Liu W., Zhang T. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational

- studies. *Endocr Res.* 2016;41(2):158–165. <https://doi.org/10.3109/07435800.2015.1108332>.
38. Amouzegar A., Kazemian E., Abdi H., Mansournia M.A., Bakhtiyari M., Hosseini M.S., Azizi F. Association Between Thyroid Function and Development of Different Obesity Phenotypes in Euthyroid Adults: A Nine-Year Follow-Up. *Thyroid.* 2018;28(4):458–464. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0454>.
 39. Xu C., Zhou L., Wu K., Li Y., Xu J., Jiang D., Gao L. Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance Are Induced via the IRE1 α /XBP-1 Pathway in Subclinical Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:303. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00303>.
 40. Brenta G., Caballero A.S., Nunes M.T. Case Finding for Hypothyroidism Should Include Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome Patients: A Latin American Thyroid Society (Lats) Position Statement. *Endocr Pract.* 2019;25(1):101–105. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0317>.
 41. Yuzvenko T.Yu. Features of Type 2 Diabetes Mellitus in Combination with Hypothyroidism. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal = International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2015;8(72):73–77. (In Ukraine). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.8.72.2015.72341>.
 42. Serkin D.M., Serkina M.V., Serebryakova O.M., Grin N.O. Role of insulin resistance in the formation of dyslipidemia in patients with thyroid dysfunction. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2017;1(1):1–10. (In Russ.) Available at: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2017-god/rol-insulinorezistentosti-v-formirovani-dislipidemii-u-pacientov-s-disfunkcijami-shhitovidnoj-zhelezy>.
 43. Petrik G.G. Metabolic and hemostatic parameters in patients with type 2 diabetes and hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tiroideologiya = Clinical and Experimental Thyroidology.* 2011;7(3):62–66. (In Russ.) Available at: <https://cet-endojournals.ru/ket/article/view/4263/2400>.
 44. Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I., Glushko A.S. Arterial hypertension and vascular remodeling in patients with diabetes mellitus type 2 and decreased thyroid function. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2017;20(4):61–65. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertenziya-i-remodelirovanie-sosudov-u-bolnyh-s-saharnym-diabetom-vtorogo-tipa-na-fone-snizhennoy-funktsii-schitovidnoj>.
 45. Fedorova A.P., Serebryakova O.V., Serkin D.M., Kuzmina K.V., Lykov A.V. The arrhythmic disorders in women with combination of coronary heart disease, diabetes mellitus type 2, and subclinical hypothyroidism. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2016;1(1):15–21. (In Russ.) Available at: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2016-god/naruseniya-ritma-serdca-u-zhenshin-s-komorbidnostju-ishemicheskoy-bolezni-serdca-saharnogo-diabeta-2-tipa-i-subklinicheskogo-gipotireoza>.
 46. Cho J.H., Kim H.J., Lee J.H., Park I.R., Moon J.S., Yoon J.S. et al. Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Intern Med.* 2016;31(4):703–711. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.198>.
 47. La Vignera S., Vita R., Condorelli R.A., Mongioi L.M., Presti S., Benvenega S., Calogero A.E. Impact of thyroid disease on testicular function. *Endocrine.* 2017;58(3):397–407. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1303-8>.
 48. Krytskiy T.I., Pasiechko N.V. Correlation of hypothyroidism and androgen deficiency in men of different periods of mature age. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal = International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 14(1):35–39. (In Ukraine). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127089>.
 49. Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. (eds.). *Unintention of Pregnancy: A Guidem for Practicing Doctors.* Moscow: MIA; 2010. 534 p. (In Russ.).
 50. Ilovaikaya I.A. Hyperandrogenic disorders and femal diseases: differential diagnosis and Treatment Approaches. *Doctor.Ru.* 2018;6(150):49–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55>.
 51. Rao M., Zeng Z., Zhou F., Wang H., Liu J., Wang R. et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(3):344–361. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz003>.
 52. Romanenkova Yu.S., Kuzminova T.I., Kyzymko M.I. Differential diagnostics of neurological deficiency in case of hypothyroidism. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal.* 2017;8(3):143–148. (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.62.058>.
 53. Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S., Petunina V.V. Injury of Various Organs and Body Systems During Hypothyroidism. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2016;4(4):40–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25694491>.
 54. Bathla M., Singh M., Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):468–474. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183476>.
 55. Zhao T., Chen B.M., Zhao X.M., Shan Z.Y. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):239. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0285-7>.
 56. Vernigorskiy V.S., Vlasenko M.V., Palamarchuk A.V., Nezhinskaya-Astapenko Z.P., Litvinova S.V., Vilchinskaya N.V., Shkarivska S.V. Therapeutic 'masks' of hypothyroidism. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal = International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2018;14(5):503–507. (In Russ.). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688>.
 57. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V. Hematological disturbances in subclinical hypothyroidism and their dynamics during substitution therapy. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal).* 2013;91(9):29–33. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gematologicheskie-naruseniya-pri-subklinicheskoy-gipotireoze-i-ih-dinamika-v-protsesse-zamestitelnoy-terapii>.
 58. Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):241–252. <https://doi.org/10.1530/eje-14-0047>.
 59. Morgunova T.B., Fadeev V.V. Hypothyroidism: initiation of replacement therapy. *Terapiya = Therapy.* 2016;6(6):68–70. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/34040>.
 60. 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 R D.* 2016;16(1):53–68. <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0116-6>.
 61. Muñoz-Torres M., Varsavsky M., Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid.* 2006;16(11):1171–1173. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.1171>.
 62. 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. <https://doi.org/10.1177/030006059402200504>.
 63. Biryukova E.V., Kileynikov D.V., Solovyeva I.V. Hypothyroidism: current state of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;7(9):96–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-96-107>.

Информация об авторах:

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; andrey.verbovoy@rambler.ru

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; yulyadoll@mail.ru

Каторжанская Татьяна Юрьевна, врач-эндокринолог высшей категории, Самарская городская поликлиника №9 Октябрьского района; 443110, Россия, Самара, ул. Челюскинцев, д. 1

Каторжанский Вадим Константинович, врач-эндокринолог высшей категории, Самарская консультативно-диагностическая поликлиника №14; 443011, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 311

Information about the authors:

Andrey F. Verbovoy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; andrey.verbovoy@rambler.ru

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yulyadoll@mail.ru

Tatyana Yu. Katorzhanskaya, Endocrinologist of the Highest Category, Samara City Polyclinic No.9 of the Oktyabrsky District; 1, Chelyuskintsev St., Samara, 443110, Russia

Vadim K. Katorzhanskiy, Endocrinologist of the Highest Category, Samara Consultative and Diagnostic Polyclinic No.14; 311, Novo-Sadovaya St., Samara, 443011, Russia