

Физиологические эффекты тиреоидных гормонов в аспекте коморбидности и здорового долголетия

Е.А. Трошина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>, troshina@inbox.ru

М.А. Терехова², <https://orcid.org/0000-0002-6420-8674>, terexova@list.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

На сегодняшний день одни из первых позиций в структуре заболеваемости и смертности занимают неинфекционные заболевания, среди которых различные нарушения эндокринной системы играют решающую роль. Патология эндокринной системы ухудшает течение прочих заболеваний и является значимым неблагоприятным фактором в повышении смертности, в том числе от сердечно-сосудистых катастроф. В структуре эндокринных заболеваний патология щитовидной железы занимает 2-е место, причем за последние десятилетия отмечено увеличение заболеваемости и распространенности патологий щитовидной железы в старших возрастных группах. Тиреоидные гормоны снижают концентрацию холестерина, фосфолипидов и триглицеридов в плазме, при том что количество свободных жирных кислот может увеличиваться. И напротив, снижение секреции тиреоидных гормонов резко увеличивает концентрацию в плазме холестерина и фосфолипидов, а также почти всегда является причиной резкого увеличения отложения жира в печени. При наличии дислипидемии и артериальной гипертензии первичный гипотиреоз можно рассматривать как фактор риска развития атеросклероза и, соответственно, ишемической болезни сердца, особенно у лиц пожилого возраста. В условиях хронического дефицита йода ряд аутоиммунных факторов может играть существенную роль в развитии зоба. У больных с эндемическим зобом выявляют ферментные дефекты синтеза тиреоидных гормонов, что еще больше стимулирует аутоиммунную агрессию и дегенеративные изменения в щитовидной железе, приводя к постепенному снижению функциональной активности железы – гипотиреозу. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы нередко являются составляющими континуума коморбидности, что требует персонализации их лечения с учетом рисков взаимовлияний различных патологий.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, аутоиммунный тиреоидит, дефицит йода, метаболизм, тиреотропный гормон гипофиза, старение, левотироксин натрия

Благодарности. Исследование выполнено за счет средств госзадания «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения», Рег. №АААА-А20-120011790180-4.

Для цитирования: Трошина Е.А., Терехова М.А. Физиологические эффекты тиреоидных гормонов в аспекте коморбидности и здорового долголетия. *Медицинский совет.* 2022;16(23):216–223. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-216-223>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Physiological effects of thyroid hormones in the aspect of comorbidity and healthy longevity

Ekaterina A. Troshina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>, troshina@inbox.ru

Maria A. Terekhova², <https://orcid.org/0000-0002-6420-8674>, terexova@list.ru

¹ National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Currently, non-infectious diseases, among which various disorders of the endocrine system play a decisive role, occupy one of the first positions in the structure of morbidity and mortality. Endocrine pathology worsens the course of other diseases and is a significant adverse factor in increasing mortality, including cardiovascular accidents. Thyroid pathology ranks second in the structure of endocrine diseases, and an increase in the incidence and prevalence of thyroid pathology in older age groups has been noted in recent decades. Thyroid hormones reduce the concentration of cholesterol, phospholipids and triglycerides in the plasma, while the amount of free fatty acids may increase. Conversely, decreased secretion of thyroid hormones dramatically increases the plasma concentration of cholesterol and phospholipids, and is almost always the cause of a sharp increase in fat deposition in the liver. In the presence of dyslipidemia and arterial hypertension, primary hypothyroidism can be considered as a risk factor for atherosclerosis and, accordingly, ischemic heart disease, especially in the elderly. In conditions of chronic iodine deficiency, a number of autoimmune factors may play a significant role in goiter development. Patients with endemic goiter reveal enzymatic defects in the synthesis of thyroid hormones, which further stimulates autoimmune aggression and degenerative changes in the

thyroid gland, leading to a gradual decrease in the functional activity of the gland – hypothyroidism. Iodine deficiency and autoimmune diseases of the thyroid gland are often components of a continuum of comorbidity, which requires personalization of their treatment, taking into account the risks of mutual influences of various pathologies.

Keywords: thyroid, hypothyroidism, thyrotoxicosis, autoimmune thyroiditis, iodine deficiency, metabolism, thyroid hormone, aging, levothyroxine sodium

Acknowledgements. The study was funded by the state task “Epidemiological and molecular-cell characteristics of tumor, autoimmune and iodine deficiency thyreopathies as a basis for prevention of complications and personalization of treatment”, Registration: N°AAAA-A20-120011790180-4.

For citation: Troshina E.A., Terekhova M.A. Physiological effects of thyroid hormones in the aspect of comorbidity and healthy longevity. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):216–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-216-223>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, заболевания щитовидной железы (ЩЖ) среди эндокринных нарушений занимают 2-е место после сахарного диабета. В мире прирост числа тиреоидных заболеваний составляет 5% в год. В России у 20–40% населения имеются заболевания ЩЖ, для многих из них характерно нарушение функции (тиреотоксикоз или гипотиреоз). И то и другое в пожилом возрасте приводит как к развитию осложнений, так и к усугублению сопутствующих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых [1]. 80% заболеваний ЩЖ в России вызваны хроническим дефицитом йода в питании. Вся территория России является йододефицитной и все население страны проживает в регионах с природно-обусловленным дефицитом этого микроэлемента различной степени тяжести [2, 3]. Длительный дефицит йода средней или тяжелой степени приводит к развитию гипотиреоза и его последствий (желчнокаменная болезнь, артриты, остеопороз, анемия, ожирение, утомляемость, сонливость и др.), а также, по некоторым данным, может повышать риски развития рака молочной железы, заболеваний предстательной железы, сердечно-сосудистых патологий [4]. В пожилом возрасте последствия длительного (пожизненного) дефицита йода лежат также в основе усугубления рисков тяжелого течения сердечно-сосудистых заболеваний и болезни Альцгеймера.

Процесс старения представляет собой прогрессирующее накопление различных нарушений в органах и тканях, которые в итоге ведут к утрате физиологического резерва организма в целом. Изменения в нормальном функционировании ЩЖ, непосредственно связанные с процессом старения, особенности лечения тиреоидной дисфункции у пожилых – все это является предметом активного изучения в контексте парадигмы здорового долголетия.

Сегодня убедительно доказано, что с возрастом возможности использования резервов организма для восстановления гомеостаза снижаются, тем не менее существуют психосоциальные, физиологические и генетические факторы, которые способствуют формированию более долгой продолжительности жизни у отдельных лиц. Очевидно, что функциональная активность эндокринной системы имеет не последнюю роль в определении скорости процесса старения. С точки зрения высокой распространенности

в популяции, особого внимания заслуживают заболевания ЩЖ, сопряженные с нарушением ее функции и медикаментозные интервенции, направленные на компенсацию этих функций у лиц старших возрастных групп.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Говоря об основных метаболических эффектах гормонов ЩЖ, нельзя не затронуть вопросы их биосинтеза, тем более что он существенно нарушается в условиях хронического дефицита йода.

Доказано, что для образования тироксина необходим йод, причем в норме требуется, чтобы в организм поступало около 50 мг йода в виде йодидов в течение года, или около 1 мг в нед. Основным источником поступления йода в организм служат продукты питания. Йодиды, попавшие с пищей в желудочно-кишечный тракт, всасываются в кровь, при этом большинство йодидов достаточно быстро экскретируются почками и лишь менее 1/5 избирательно извлекаются из циркулирующей крови клетками ЩЖ и используются для синтеза тиреоидных гормонов [5].

Итак, первой стадией образования тиреоидных гормонов является транспорт йодидов из крови в клетки ЩЖ. Базальная мембрана тиреоцитов обладает специфической способностью «йодного насоса» и активно закачивает йодиды внутрь клеток. В норме концентрация йода в ЩЖ в 30 раз выше, чем в крови, причем при тиреотоксикозе концентрация йода может возрастать в 250 раз по сравнению с концентрацией в крови. Скорость захвата йода ЩЖ зависит от ряда факторов, наиболее важным из которых является концентрация тиреотропного гормона (ТТГ), который и стимулирует активность йодного насоса.

Тиреоциты синтезируют и секретируют в фолликулы молекулы тиреоглобулина, с молекулярной массой около 335 000. Каждая молекула тиреоглобулина состоит из 70 остатков тирозина, который и является главным субстратом для взаимодействия с йодом при синтезе тиреоидных гормонов (гормоны образуются внутри молекулы тиреоглобулина из аминокислоты тирозина, при этом тиреоглобулин используется в качестве их хранилища в фолликуле).

Важной фазой в образовании гормонов ЩЖ является окисление иона йода, преобразование йодидов в окисленную форму йода, которая связывается с тирозином.

Этот процесс осуществляется ферментом пероксидазой и сопутствующей ему перекисью водорода, которые позволяют системе активно окислять йодиды. Пероксидаза либо расположена в апикальной мембране, либо связана с ней, что обуславливает окисление йода непосредственно у места выхода тиреоглобулина из аппарата Гольджи через клеточную мембрану в депо коллоида. В случаях блокады системы пероксидазы образование гормонов прекращается. Этот механизм лежит в основе действия тиреостатических препаратов. Взаимодействие йода с молекулой тиреоглобулина обозначается как фаза органификации тиреоглобулина. Окисленный йод в тиреоцитах связан с ферментом йодиназой, присутствие которого существенно ускоряет процесс его связывания с тирозином, и во время высвобождения молекулы тиреоглобулина из аппарата Гольджи или секреции ее через апикальную мембрану в фолликул, йод успевает связаться с 1/6 частью молекул тирозина в тиреоглобулине. Сначала тирозин йодируется в монойодтирозин, а затем – в трийодтиронин. Если 1 молекула монойодтирозина объединяется с 1 молекулой дийодтирозина, образуется трийодтиронин, которым предоставлена 1/15 окончательного количества гормонов. В течение последующих нескольких минут, часов и даже дней все больше молекул йодтирозина объединяются друг с другом. Большая же часть продуктов реакции взаимодействия превращаются в тироксин, остающийся частью молекулы тиреоглобулина [4].

ЩЖ способна запасать большие количества гормонов. После их синтеза каждая молекула тиреоглобулина включает до 30 молекул тироксина и несколько молекул трийодтиронина. В этой форме гормоны хранятся в фолликулах в количествах, достаточных для обеспечения нормальных потребностей организма в течение 2–3 мес. Следовательно, если синтез гормонов прекращается, их дефицит может клинически и лабораторно не обнаруживаться на протяжении нескольких месяцев.

Почти 3/4 йодированного тирозина хранятся в виде моно- и дийодтирозина, лишь 1/3 преобразуется путем ферментативного расщепления тиреоглобулина в высвобожденные тироксин и трийодтиронин. Причем от тиреоглобулина отщепляется и йодированный тирозин. Однако он сразу же расщепляется ферментом дейодиназой, не попадая в кровоток, а полученный в ходе этого процесса йод используется для повторного использования при образовании гормонов ЩЖ в ее клетках [6, 7].

Итак, ЩЖ вырабатывает 93% тироксина и 7% трийодтиронина. Однако в следующие несколько дней почти половина тироксина медленно дейодируется, дополнительно образуя трийодтиронин, около 35 мкг в сут., который и обеспечивает биологические эффекты в тканях организма. Попадая в кровь, практически 99% тироксина и трийодтиронина немедленно связываются с белками плазмы крови, синтезируемыми печенью, главным образом с тироксин-связывающим глобулином и в меньшей степени – с тироксин-связывающим преальбумином и альбумином. В связи с высоким сродством к транспортным белкам плазмы крови гормоны ЩЖ, особенно тироксин, поступают в ткани медленно. Так, для поступления

в ткани половины присутствующего в крови тироксина требуется около 6 сут., а для трийодтиронина в связи с его меньшим сродством к белкам плазмы – приблизительно 1 сут. Попадая в клетки, гормоны вновь связываются с белками, причем тироксин – более прочно, чем трийодтиронин. Важно отметить, что гормоны хранятся в самих клетках-мишенях, где они медленно используются в течение нескольких суток или недель [8].

С клинической точки зрения важно (особенно планируя старт заместительной терапии гипотиреоза у пожилых), что тиреоидные гормоны включаются в работу медленно, но обладают большей продолжительностью действия. Так, в течение 2–3 сут. после введения человеку больших доз тироксина существенных изменений скорости обменных процессов не наблюдают, что указывает на длительный латентный период проявления активности тироксина. Как только активность обнаруживается, она начинает нарастать, достигая максимума на 10–12-е сут., а затем снижается. Период полувыведения тироксина составляет приблизительно 15 сут. Некоторые проявления его активности сохраняются до 2 мес. Трийодтиронин начинает действовать в 4 раза быстрее, чем тироксин, латентный период составляет от 6 до 12 ч, максимальная активность в клетках наблюдается на 2-е–3-и сут.

Длительный латентный период может быть объяснен особенностями осуществления функциональных влияний в клетках, присущими гормонам ЩЖ.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Главным эффектом гормонов ЩЖ является активация транскрипции большого количества генов в ядре. Под влиянием тиреоидных гормонов практически во всех клетках организма начинает синтезироваться большое количество ферментов, структурных и транспортных белков и прочих веществ. Внутриклеточные рецепторы имеют большое сродство к трийодтиронину, поэтому более 90% гормонов ЩЖ, связывающихся с рецепторами, являются трийодтиронином.

Рецепторы гормонов ЩЖ прикреплены к нитям ДНК либо расположены поблизости от них. Рецептор тиреоидного гормона обычно образует гетеродимер с ретиноид-Х-рецептором на специфическом фрагменте реагирования тиреоидного гормона на ДНК. Связываясь с тиреоидным гормоном, рецепторы становятся активными и иницируют процесс транскрипции. В результате образуются большие количества различных типов информационных РНК; в последующие несколько минут или часов они расходуются на процессы трансляции с помощью РНК на рибосомах, приводящие к образованию сотен новых внутриклеточных белков [5, 8].

Тиреоидные гормоны увеличивают метаболическую активность практически всех тканей организма. На фоне повышенной секреции гормонов уровень основного обмена может возрастать на 60–100%. Резко возрастает использование различных веществ в энергетических процессах. В то же время, несмотря на стимуляцию тиреоидными гор-

монами синтеза белка, скорость его распада также увеличивается. Повышается мозговая активность, а также активность большинства эндокринных желез организма [9].

Ключевым ферментом, увеличивающим активность под влиянием тиреоидных гормонов, является Na^+/K^+ -АТФ-аза, что ведет к возрастанию транспорта ионов натрия и калия через мембраны клеток в некоторых тканях. Гормоны ЩЖ повышают проницаемость мембран большинства клеток для натрия, активирующую Na^+/K^+ -насос, что опосредованно приводит к увеличению продукции тепла.

Тиреоидные гормоны снижают концентрацию холестерина, фосфолипидов и триглицеридов в плазме, при этом что количество свободных жирных кислот может увеличиваться. И напротив, снижение секреции тиреоидных гормонов резко увеличивает концентрацию в плазме холестерина и фосфолипидов, а также почти всегда является причиной резкого увеличения отложения жира в печени. При наличии дислипидемии и артериальной гипертензии первичный гипотиреоз можно рассматривать как фактор риска развития атеросклероза и, соответственно, ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у лиц пожилого возраста [10, 11]. Для гипотиреоза характерно повышение уровня креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, что важно учитывать во избежание гипердиагностики инфаркта миокарда.

Одним из механизмов, с помощью которого тиреоидные гормоны снижают концентрацию холестерина в плазме, является значительное ускорение выведения его с желчью с последующим удалением из организма с фекалиями. Не исключено, что механизм увеличения выведения холестерина с желчью связан с индуцированным тиреоидными гормонами ростом числа рецепторов липопротеинов низкой плотности в клетках печени, ведущим к быстрому извлечению липопротеинов низкой плотности из плазмы с последующим переводом холестерина в желчь гепатоцитами.

Увеличение метаболизма в тканях является причиной более интенсивного потребления кислорода и высвобождения большого количества метаболитов из тканей, чем в норме. Эти изменения приводят к вазодилатации и увеличению кровотока. Особенно возрастает объемный кровоток через сосуды кожи, что связано с необходимостью увеличения теплоотдачи. Вследствие возросшего кровотока сердечный выброс также увеличивается на фоне высоких концентраций гормонов ЩЖ и падает при тяжелой гипофункции ЩЖ [12].

Частота сердечных сокращений возрастает более существенно, чем можно было предположить, исходя из увеличения сердечного выброса, поэтому можно сделать вывод, что гормоны ЩЖ оказывают непосредственное влияние на возбудимость сердца, приводя в итоге к увеличению частоты сердечных сокращений.

Повышение ферментативной активности, вызванное возросшей продукцией гормонов ЩЖ, заметно увеличивает силу сердечных сокращений даже при небольшом избытке продуцируемых гормонов. Это аналогично изменениям силы сокращений при легкой лихорадке или физической нагрузке. Однако при заметных увеличениях продукции гормонов ЩЖ сила сердечной мышцы снижа-

ется вследствие длительно существующего чрезмерно высокого катаболизма белков, что может стать причиной развития сердечной недостаточности на фоне декомпенсации, обусловленной возросшей нагрузкой на сердце при увеличении сердечного выброса [12, 13]. Усугублять течение существующей ХСН может и некомпенсированный гипотиреоз, вследствие развития повышения жесткости сосудистой стенки, которое существенно влияет на прогноз осложнений у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией¹.

Важным аспектом в контексте обсуждения влияний гормонов ЩЖ на организм является их воздействие на нервную систему. Тиреоидные гормоны увеличивают главным образом скорость мозговых процессов, хотя возможны реакции разобщения. Дефицит гормонов ЩЖ снижает эти функции. В пожилом возрасте клинические проявления этих влияний особенно очевидны и могут выходить на 1-е место клинической картины [14]. При гипертиреозе человек может казаться излишне нервным, обнаруживать психоневротические тенденции, такие как комплекс гневливости, тревожности или параноидальные проявления. Клиническими признаками тиреотоксической энцефалопатии служат: головная боль, эмоциональная лабильность, быстрая психическая истощаемость, неспособность сосредоточиться, нарушение сна.

В связи с активирующим воздействием тиреоидных гормонов на мышцы и центральную нервную систему человек с гипертиреозом часто испытывает постоянную усталость, но ему трудно засыпать вследствие возбуждающего действия тиреоидных гормонов на синаптическую передачу. Следует отметить, что вследствие увеличения количества ферментов под влиянием тиреоидных гормонов возрастает потребность организма в витаминах, поэтому при гиперфункции ЩЖ относительный дефицит витаминов, в т. ч. нейротропных, будет обнаруживаться до тех пор, пока не будут учтены возросшие потребности в витаминах и их адекватное обеспечение.

На фоне лечения тиреостатиками все изменения исчезают, что в некоторых случаях служит дифференциально-диагностическим признаком. Обратная картина характерна для гипотиреоза: апатия, сонливость, снижение памяти – все это имеет место при некомпенсированном гипотиреозе и устраняется на фоне заместительной терапии левотироксином [15].

ГИПОТИРЕОЗ И ТИРЕОТОКСИКОЗ. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КОМОРБИДНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Метаболические эффекты гормонов ЩЖ реализуются в физиологическое или патофизиологическое состояние практически всех органов и систем человеческого организма, в зависимости от наличия или отсутствия дисфункции ЩЖ, а также в зависимости от компенсации гипоти-

¹ Бычина Е.С. Состояние сосудистого русла у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2014.

реоза или тиреотоксикоза при помощи лекарственных препаратов, назначенных по показаниям и с учетом основных метаболических влияний тиреоидных гормонов на организм.

Для диагностики нарушений функции ЩЖ достаточно определить уровень тиреотропного гормона гипофиза. Введение скрининга на нарушения функции ЩЖ у лиц пожилого возраста путем периодического диспансерного определения уровня ТТГ в крови является важным, т. к. раннее выявление и своевременная коррекция нарушений позволят избежать серьезных осложнений и существенно снизить финансовые затраты на их лечение, особенно с учетом высокой распространенности тиреоидной патологии.

По данным Росстата, за последние годы растет заболеваемость эндокринными патологиями², в т. ч. отмечается рост заболеваний ЩЖ [3]:

■ Тиротоксикоз: общая распространенность манифестного тиротоксикоза в российской популяции составляет 0,1–2,0%, субклинического – 2–8%.

■ Гипотиреоз: общая распространенность манифестного гипотиреоза в российской популяции составляет 0,2–2,5%, субклинического – 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин.

За последние 5 лет обращает на себя внимание рост узловых форм зоба у пожилых людей с 70,5 до 103,6 случаев на 100 тыс. населения. Средняя заболеваемость в этой группе была 88,5 на 100 тыс. населения, средний ежегодный прирост заболеваемости составил 4%. Также наибольшая заболеваемость тиротоксикозом была установлена у лиц старше 60 лет. Число новых случаев увеличилось с 8,5 до 15,7 на 100 тыс. населения, ежегодный прирост заболеваемости составил 3,4%.

Доказано, что в условиях тяжелого хронического дефицита йода, ряд аутоиммунных факторов может играть существенную роль в развитии зоба. Так, у больных с эндемическим зобом выявляют нарушения как клеточного, так и гуморального иммунитета, а ферментные дефекты синтеза тиреоидных гормонов сопровождаются выделением в кровь аномальных йодированных белков, что еще больше стимулирует аутоиммунную агрессию и дегенеративные изменения в ЩЖ, приводя к постепенному снижению функциональной активности железы – гипотиреозу. Установлено, что уже в начальных стадиях эндемического зоба имеется скрытый или субклинический («химический») гипотиреоз, способствующий дальнейшему росту зоба и формированию узловых форм [16].

Действительно многие эндокринные изменения, особенно носящие субклинические проявления, характерны для достаточно большого количества здоровых пожилых людей и, скорее всего, связаны именно со старением. Особенно четко это видно на примере возрастания частоты субклинического гипотиреоза у пожилых.

За последний 5-летний период в России зафиксирован значительный рост заболеваемости гипотиреозом среди лиц старше 60 лет с 19,2 до 54,7 на 100 тыс. населения, ежегодный прирост составил 11% [3].

По данным многочисленных исследований, с возрастом отмечается тенденция к увеличению уровня ТТГ, при этом достоверной взаимосвязи между этим явлением и неблагоприятными исходами у самых пожилых людей не обнаруживается. ТТГ имеет тенденцию к увеличению с возрастом, более того, это может приводить к некоторому увеличению объема ЩЖ. Как правило, у пожилых Т3 имеет тенденцию к снижению. Не исключено, что низкий уровень Т3 является маркером физиологического возраста. Явных возраст-ассоциированных изменений концентрации свободного Т4 не наблюдается, несмотря на значительные изменения в его метаболизме, связанные со снижением его клиренса. Снижение клиренса Т4 объясняет и особенности дозирования ТТГ при проведении заместительной терапии у пожилых людей [17].

Самой частой причиной развития истинного гипотиреоза является хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – хроническое заболевание ЩЖ аутоиммунного генеза, при котором в результате прогрессирующей лимфоидной инфильтрации происходит постепенная деструкция паренхимы ЩЖ с исходом в первичный гипотиреоз. В случае постепенного прогрессирования процесса и усиления лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ и деструкции ее фолликулярного эпителия постепенно снижается синтез 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 [9, 18]. Распространенность АИТ оценить достаточно сложно, поскольку в эутиреоидной фазе он не имеет точных диагностических критериев. Клиническая картина гипотиреоза значительно варьирует в зависимости от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, а также от возраста пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний.

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (КР) всем пациентам с установленным диагнозом манифестного гипотиреоза рекомендуется заместительная терапия. Препаратом выбора для заместительной терапии является левотироксин натрия [19].

В соответствии с КР пациентам пожилого возраста терапию левотироксином натрия рекомендуется начинать с небольших доз с постепенным повышением под контролем уровня ТТГ. Следует учитывать, что распространенность субклинического гипотиреоза у пожилых людей нередко завышена, около 20% субъектов могут иметь ложноположительный диагноз субклинического гипотиреоза, если не используется референсный интервал для ТТГ, который зависит от возраста. Действительно, в норме уровень ТТГ у пожилых пациентов несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, следовательно, в качестве целевого может быть выбран более высокий уровень ТТГ [20, 21].

В целом начальная доза левотироксина у пожилых людей должна быть более низкой, чем у молодых (стартовой дозой левотироксина может быть 25–50 мкг/сут), при этом адекватность терапии следует оценивать не реже

² <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.

одного раза в год на предмет возможного снижения дозы по достижении пациентом 60–70-летнего возраста и далее. Целью заместительной терапии гипотиреоза является поддержание нормального обмена веществ. У пожилых допускается уровень ТТГ в пределах, не превышающих значений, характерных для субклинического гипотиреоза (не выше 10 мМЕ/л), а период подбора оптимальной дозы может достигать 6 мес. Лечение гипотиреоза у лиц пожилого возраста проводится в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, основываясь на принципе лучше меньше, чем больше [19–22].

Низкие уровни ТТГ у пожилых людей следует рассматривать как свидетельство гипертиреоза, особенно если речь идет о людях, проживающих в регионах с хроническим дефицитом йода в питании и высокой распространенностью узловых форм зоба. Частота развития гипертиреоза увеличивается по мере старения, неспецифические симптомы (усталость, мышечная слабость, потеря веса, аритмии, остеопороз, прогрессирование деменции) должны насторожить клинициста и стать поводом для оценки функции ЩЖ. «Апатичный гипертиреоз» – термин, применяемый для описания состояния пожилых пациентов с гипертиреозом, у которых проявляются всего несколько признаков болезни [23, 24].

Гипотиреоз и тиреотоксикоз, в том числе субклинические формы, нередко протекают в сочетании с артериальной гипертензией и ИБС, нарушениями ритма сердца, что расценивается как коморбидность, что очень характерно для лиц пожилого возраста [25]. Данные Росстата свидетельствуют, что в многопрофильных стационарах частота коморбидности составляет 94,2%. Наиболее часто встречаются комбинации из 2 и 3 нозологий, но в 2,7% у одного пациента сочетаются до 6–8 болезней одновременно (увеличение ассоциации заболеваний с возрастом).

Цепь последовательной трансформации ЩЖ от диффузного нетоксического до многоузлового токсического зоба представляет собой полный морфогенез йододефицитного зоба. Главным звеном патогенеза эутиреоидного узлового зоба служит относительный недостаток тиреоидных гормонов, имеющий место на фоне йодного дефицита, приводящий к гиперпродукции ТТГ гипофизом с последующей пролиферацией тиреоцитов и накоплением коллоида.

С возрастом в ЩЖ прогрессивно увеличивается число участков, обладающих патологически неравномерным или узловым ростом. Функциональная автономия (ФА) ЩЖ является йододефицитным заболеванием, при котором стойкая патологическая гиперпродукция тиреоидных гормонов обусловлена формированием в ЩЖ автономно функционирующих участков. С годами частота автономных образований в ЩЖ нарастает. Тиреотоксикоз – достаточно распространенный синдром, причем частота его встречаемости **в десятки раз** возрастает с увеличением степени йодного дефицита за счет формирования ФА ЩЖ. Таким образом, в регионах с йодным дефицитом наиболее частая причина тиреотоксикоза – это многоузловой или узловой токсический зоб [9].

У лиц пожилого возраста, имеющих автономные участки в ткани ЩЖ, начало тиреотоксикоза, как правило, воз-

никает на фоне экзогенного введения больших доз йода (контрастные йодсодержащие средства, амиодарон и др.). В последние годы таким провоцирующим фактором могут быть и многочисленные пищевые добавки с йодом, нередко не стандартизированные по его содержанию.

Наиболее важным органом-мишенью при функциональных нарушениях ЩЖ является сердце. Тиреотоксикоз может приводить к тахикардии, наджелудочковым аритмиям, ухудшению течения стенокардии, застойной сердечной недостаточности, а также обострению ранее существовавших заболеваний сердечно-сосудистой системы. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий (ФП) повышен риск тромбоэмболий, и в некоторых случаях такие больные впервые поступают в клинику с явлениями инсульта и других эмболических осложнений. Кроме того, при тиреотоксикозе отмечается склонность к гиперкоагуляции. Лица 60 лет и старше с низким уровнем ТТГ имеют в 3 раза больший риск развития ФП в течение 10 лет, чем лица той же возрастной группы с нормальным уровнем ТТГ, причем даже субклинический тиреотоксикоз у лиц старшей возрастной группы может рассматриваться как значимый фактор риска тромбоэмболических осложнений [26, 27].

Профилактика дефицита йода – это по сути и профилактика тиреоидной автономии со всеми возможными осложнениями тиреотоксикоза. Повсеместное использование йодированной соли является в настоящее время наиболее простым и наиболее эффективным способом коррекции йодного дефицита. Многолетний опыт использования йодированной соли в регионах с йодной недостаточностью убедительно показал, что длительная профилактика в конце концов снижает частоту тиреотоксикоза в популяции прежде всего за счет устранения факторов, приводящих к формированию многоузловых зобов с развитием ФА ЩЖ.

Лечение тиреотоксикоза у лиц пожилого возраста проводится в соответствии с актуальными КР [28]. Концептуально – выбор средств и методов лечения не зависит от возраста пациента. После проведения радикального лечения заболевания ЩЖ, ставшего причиной тиреотоксикоза (хирургического или радиоiodтерапии) проводится заместительная терапия гипотиреоза левотироксином в соответствии с принципами, применимыми для лиц пожилого возраста и ориентируясь на основные факторы, которые могут влиять на эффективность терапии.

ФАКТОРЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕВОТИРОКСИНА

Следует иметь в виду, что индивидуумы различаются как по силе, так и по характеру реакции на лекарственные средства, а поэтому оптимальные дозы препарата, вызывающие желательные терапевтические эффекты, варьируют у разных больных. Дозы лекарственных средств всегда представлены в диапазоне, в котором они вызывают терапевтические эффекты у большинства больных. Диапазон доз обычно определяется на основании средней потребности взрослого больного и не при всех

обстоятельствах соответствует оптимальному значению. Наиболее важными факторами, влияющими на действие лекарственных средств, являются масса тела, возраст.

Масса тела. Средняя доза левотироксина обычно выражается в микрограммах на 1 кг массы тела либо в общей суточной дозе для взрослого с массой тела от 50 до 100 кг. Однако такое дозирование может быть неадекватным для больных с ожирением, а также для больных с отеками, обезвоженных или истощенных. Фактор питания иногда может иметь значение для метаболизма лекарственных средств, что следует иметь в виду у больных с кахексией и пониженным питанием.

Возраст. Фармакокинетика многих препаратов, в т. ч. левотироксина, изменяется с возрастом. При этом вариабельность чувствительности к левотироксину очень высока у отдельных индивидуумов. У лиц старческого возраста метаболизм лекарственных средств снижен, с возрастом снижается также функция почек. Важно помнить, что снижение элиминации левотироксина приводит к удлинению биологического периода полужизни и пролонгированию действия препарата.

Назначая левотироксин пожилому пациенту, следует учитывать вышеизложенные особенности. Левотироксин – препарат с узким терапевтическим диапазоном. Даже малые различия в уровне циркулирующего тироксина вызывают существенные изменения уровня ТТГ. Небольшие изменения дозы L-T4 могут оказывать клинически значимое влияние, вызывая потенциальный дисбаланс гормонов ЩЖ. Интервал между недостаточным или избыточным дозированием, оцениваемый по уровню ТТГ, невелик и может составлять всего 12,5–25 мкг.

Чтобы избежать опасного повышения уровня препарата в плазме у пожилых коморбидных больных со сниженной элиминацией при нарушении функции печени, почек или сердечно-сосудистой системы, следует снизить его поддерживающие дозы либо за счет уменьшения собственно дозы, либо за счет удлинения интервалов между введением пропорционально удлинению периода их био-

логической полужизни. Так, у препаратов с длинным периодом полужизни (к ним относится левотироксин) колебания концентрации в плазме при состоянии стабильного равновесия менее выражены и их можно использовать через более длительные промежутки времени.

В клинической практике принципиальное значение имеет следующее [19, 29–32]:

■ Цель заместительной терапии левотироксином: стойкое устранение клинических и лабораторных признаков гипотиреоза.

■ Переход на прием другого препарата левотироксина может привести к изменению дозы.

■ Одновременный прием пищи и левотироксина может ухудшить абсорбцию препарата, рекомендовано принимать левотироксин либо за 30–60 мин. до завтрака, либо перед сном (через 3 или более часов после ужина) для оптимального всасывания.

■ Прием левотироксина должен быть отделен от других лекарств (в т. ч. карбонат кальция, сульфат железа) не менее чем на 4 ч.

■ После начала или прекращения приема эстрогенов и андрогенов необходимо определить ТТГ, поскольку может измениться потребность в левотироксине. ТТГ также следует оценивать у пациентов, которые начинают принимать ингибиторы тирозинкиназы, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и пр.

■ При выборе начальной дозы левотироксина следует учитывать вес пациента, мышечную массу, этиологию гипотиреоза, **возраст** и клиническую картину.

■ Терапию следует начинать с полной заместительной дозы или частичной с постепенным увеличением дозы, ориентируясь на уровень ТТГ. Коррекцию дозы следует проводить при значительном изменении массы тела, **старении**, беременности, с оценкой ТТГ через 4–6 нед. после любого изменения дозирования.



Поступила / Received 28.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2022

Принята в печать / Accepted 20.06.2022

Список литературы / References

1. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J.H., Dayan C.M., Okosieme O.E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301–316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>.
2. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Герасимов Г.А. *Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений*. М.: Контин-Принт; 2012. 232 с. Troshina E.A., Platonova N.M., Abdulkhabirova F.M., Gerasimov G.A. *Iodine deficiency diseases in the Russian Federation: time of adoption*. Moscow: Konti-Print; 2012. 232 p. (In Russ.)
3. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(1):21–37. <https://doi.org/10.14341/probl9308>. Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Panfilov K.O. The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009–2015. *Problemy Endocrinologii*. 2018;64(1):21–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl9308>.
4. Tran H.V., Erskine N.A., Kiefe C.I., Barton B.A., Lapane K.L., Do V.T.H., Goldberg R.J. Is low iodine a risk factor for cardiovascular disease in Americans without thyroid dysfunction? Findings from NHANES. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(7):651–656. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.001>.
5. Дедов И.И. *Эндокринология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 832 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>. Dedov I.I. *Endocrinology: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 832 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>.
6. Brent G.A. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3035–3043. <https://doi.org/10.1172/JCI60047>.
7. Skelin M., Lucijanić T., Amidžić Klarić D., Rešić A., Bakula M., Liberati-Čizmek A.M. et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther.* 2017;39(2):378–403. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.005>.
8. Ross D.S. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(2):245–264. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70186-9](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70186-9).
9. Трошина Е.А. *Зоб*. М.: МИА; 2012. 336 с. Режим доступа: <https://www.mmbook.ru/catalog/endokrinologija/105962-detail>. Troshina E.A. *Goiter*. Moscow: MIA; 2012. 336 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mmbook.ru/catalog/endokrinologija/105962-detail>.
10. 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>.

- 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. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2014;10(2):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/CET201410216-21>.
11. Somwaru L.L., Rariy C.M., Arnold A.M., Cappola A.R. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1962–1969. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3047>.
 12. Grais I.M., Sowers J.R. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014;127(8):691–698. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.03.009>.
 13. Türemen E.E., Çetinarıslan B., Şahin T., Cantürk Z., Tarkun İ. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J*. 2011;58(5):349–354. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-333>.
 14. Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*. 2019;12:2. <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0063-3>.
 15. Feller M., Snel M., Moutzouri E., Bauer D.C., de Montmollin M., Aujesky D. et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(13):1349–1359. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13770>.
 16. Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А. (ред.). *Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 264 с. Troshina E.A., Nikonova T.V., Svitch O.A. (eds.) *Autoimmune polyglandular syndrome in adults*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 264 p. (In Russ.)
 17. Tabatabaie V., Surks M.I. The aging thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(5):455–459. <https://doi.org/10.1097/01.med.0000433055.99570.52>.
 18. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):391–397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>.
 19. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Моргунова Т.Б. *Гипотиреоз. Клинические рекомендации*. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V., Morgunova T.B. *Hypothyroidism. Clinical guidelines*. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend.
 20. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Гипотиреоз*. М.: РКИ Северо-пресс; 2002. С. 58–112. Fadeev V.V., Mel'nichenko G.A. *Hypothyroidism*. Moscow: RKI Severo press; 2002, pp. 58–112. (In Russ.)
 21. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S. et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670–1751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>.
 22. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Гипотиреоз в пожилом и старческом возрасте // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;8(1):14–18. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipotireoz_v_poghilom_istarcheskom_vozraste. Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Hypothyroidism in elderly and senile patients. *RMJ. Medical Review*. 2018;8(1):14–18. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipotireoz_v_poghilom_istarcheskom_vozraste.
 23. Stott D.J., McLellan A.R., Finlayson J., Chu P., Alexander W.D. Elderly patients with suppressed serum TSH but normal free thyroid hormone levels usually have mild thyroid overactivity and are at increased risk of developing overt hyperthyroidism. *Q J Med*. 1991;78(285):77–84. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1670067/>.
 24. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76–131. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0043>.
 25. Ткачева О.Н., Фролова Е.В., Яхно Н.Н. (ред.) *Гериатрия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 608 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446225.html>. Tkacheva O.N., Frolova E.V., Yakhno N.N. (eds.) *Geriatrics: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 608 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446225.html>.
 26. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S., Hegedüs L., Laurberg P., Kahaly G.J. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):149–163. <https://doi.org/10.1159/000438750>.
 27. Chaker L., van den Berg M.E., Niemeijer M.N., Franco O.H., Dehghan A., Hofman A. et al. Thyroid Function and Sudden Cardiac Death: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2016;134(10):713–722. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020789>.
 28. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба. *Проблемы Эндокринологии*. 2014;60(6):67–77. <https://doi.org/10.14341/probl201460667-77>. Troshina E.A., Sviridenko N.Yu., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., Fadeev V.V., Petunina N.A. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(6):67–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460667-77>.
 29. Perez-Zepeda M.U., Almeda-Valdes P., Fernandez-Villa J.M., Gomez-Arteaga R.C., Borda M.G., Cesari M. Thyroid stimulating hormone levels and geriatric syndromes: secondary nested case-control study of the Mexican Health and Aging Study. *Eur Geriatr Med*. 2022;13(1):139–145. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00564-7>.
 30. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142–1154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6).
 31. Taddei S., Caraccio N., Virdis A., Dardano A., Versari D., Ghiadoni L. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3731–3737. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030039>.
 32. Carlé A., Andersen S.L., Boelaert K., Laurberg P. Management of endocrine disease: Subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6):R325–R337. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0276>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Трошина Е.А.
 Написание текста – Терехова М.А.
 Обзор литературы – Терехова М.А.
 Редактирование – Трошина Е.А.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Трошина Е.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Ekaterina A. Troshina
 Text development – Maria A. Terekhova
 Literature review – Maria A. Terekhova
 Editing – Ekaterina A. Troshina
 Approval of the final version of the article – Ekaterina A. Troshina

Информация об авторах:

Трошина Екатерина Анатольевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора – директор Института клинической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; troshina@inbox.ru
Терехова Мария Александровна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; terekhova@list.ru

Information about authors:

Ekaterina A. Troshina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director - Director of the Institute of Clinical Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; troshina@inbox.ru
Maria A. Terekhova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; terekhova@list.ru