



# Проблема гипотиреоза сегодня: актуальные задачи и решения

Бирюкова Е.В.<sup>1</sup>, Платонова Н.М.<sup>2</sup>, Шинкин М.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. И.И. Дедова» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Гипотиреоз – клинический синдром, формирующийся вследствие снижения функции щитовидной железы, что проявляется уменьшением уровня тиреоидных гормонов в крови. Частота выявления гипотиреоза зависит от пола и возраста пациента. В статье рассматриваются ключевые причины первичного и вторичного гипотиреоза. Основным фактором, вызывающим первичный гипотиреоз, выступает аутоиммунный тиреоидит, который может возникать как изолированно, так и в сочетании с другими аутоиммунными патологиями. Степень выраженности клинических проявлений зависит от степени дефицита тиреоидных гормонов. Подробно описана симптоматика гипотиреоза с упором на патологические изменения сердечно-сосудистой системы. Гипотиреоз наиболее часто встречается у пожилых пациентов и людей старческого возраста, для которых характерна такая особенность, как смазанная клиническая картина этого заболевания. Отдельное внимание уделено трудностям диагностики гипотиреоза, который иногда «маскируется» под симптомы других заболеваний. Подтверждение диагноза требует проведения комплекса лабораторных и инструментальных исследований. Лечение гипотиреоза, независимо от его причины, осуществляется с использованием заместительной терапии левотироксином натрия (L-T4). Предложены рекомендации по оптимизации подходов к лечению тиреоидной недостаточности.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, тиреоидные гормоны, тиреотропный гормон, заместительная терапия, левотироксин натрия (L-T4).



## The problem of hypothyroidism today: Current challenges and solutions

Biryukova E.V.<sup>1</sup>, Platonova N.M.<sup>2</sup>, Shinkin M.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian University of Medicine, Moscow

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

<sup>3</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia

Hypothyroidism is a clinical syndrome resulting from decreased thyroid function, manifested by decreased thyroid hormone levels in the blood. The incidence of hypothyroidism varies by gender and age. This article examines the key causes of primary and secondary hypothyroidism. The main factor causing primary hypothyroidism is autoimmune thyroiditis, which can occur in isolation or in combination with other autoimmune pathologies. The severity of clinical manifestations depends on the degree of thyroid hormone deficiency. The symptoms of hypothyroidism are described in detail, with an emphasis on pathological changes in the cardiovascular system. Hypothyroidism is most common in elderly patients and the elderly, who are characterized by a vague clinical picture. Special attention is given to the difficulties of diagnosing hypothyroidism, which sometimes masquerades as symptoms of other diseases. Confirmation of the diagnosis requires a range of laboratory and instrumental studies. Hypothyroidism, regardless of its cause, is treated with sodium levothyroxine (L-T4) replacement therapy. Recommendations for optimizing treatment approaches for thyroid insufficiency are provided.

**Key words:** hypothyroidism, thyroid hormones, thyroid-stimulating hormone, replacement therapy, levothyroxine sodium (L-T4).

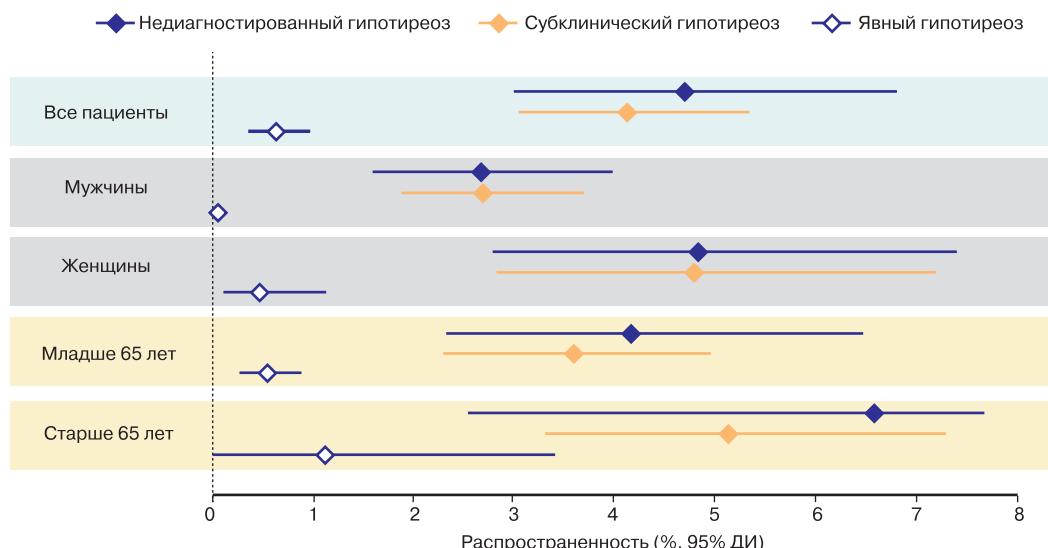
**For citation:** Biryukova E.V., Platonova N.M., Shinkin M.V. The problem of hypothyroidism today: Current challenges and solutions. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(3): 59–66. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-08

### Введение

Недостаток тиреоидных гормонов в тканях и органах приводит к развитию гипотиреоза – состояния, впервые описанного в 1873 г. В. Галлом и связанныго с атрофией щитовидной железы (ЩЖ). В случаях необратимого дефицита тиреоидных гормонов необ-

ходимо пожизненно принимать заместительную терапию левотироксином натрия (синтетический изомер тироксина, L-T4) [1].

Частота встречаемости гипотиреоза составляет примерно 5–7%, ежегодно среди взрослого населения регистрируется около 250 случаев заболевания на 100 тыс.



**Рисунок 1.** Распространенность недиагностированного гипотиреоза по данным метаанализа Mendes D. et al. [7]. ДИ – доверительный интервал

человек [2, 3]. Уровень его распространенности существенно зависит от факторов окружающей среды, таких как потребление йода и селена, а также от пола, возраста и расы человека [4–6]. С учетом субклинических форм частота гипотиреоза может составлять около 15% случаев среди лиц старше 60 лет, особенно среди женщин. Крупные наблюдательные исследования и метаанализы свидетельствуют, что гипотиреоз остается невыявленным у 4–7% населения (рис. 1) [7]. При этом около 80% случаев заболевания приходится на субклиническую, а оставшаяся часть – на явную (манифестную) форму. Распространенность недиагностированного гипотиреоза выше у пожилых людей, женщин и некоторых этнических групп [4].

Несвоевременное выявление и отсрочка лечения тиреоидной недостаточности могут привести к снижению работоспособности, значительному ухудшению качества жизни пациентов, а у лиц старше 65 лет эта проблема ассоциирована с повышенным уровнем общей смертности и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [8]. В связи с этим крайне важно проводить своевременную диагностику гипотиреоза с целью назначения адекватной терапии и достижения оптимальных долгосрочных результатов. Это касается и пациентов с субклиническим гипотиреозом, которым не всегда необходима заместительная терапия тиреоидными гормонами на этом этапе, однако требуется регулярное наблюдение для оценки динамики и изменения тяжести заболевания. Гипотиреоз развивается постепенно, поэтому его симптомы нередко остаются незамеченными длительное время. Это особенно актуально для пожилых людей, поскольку у них такие проявления, как усталость, ощущение холода, замедленность и слабость, являются широко распространенными и не всегда указывают на дефицит тиреоидных гормонов [1, 9].

Несмотря на хорошо изученные принципы заместительной терапии гипотиреоза, у 10–15% пациент-

тов, принимающих L-T4, продолжают отмечаться симптомы заболевания и сохраняется неудовлетворенность результатами лечения [1]. У определенной доли больных (25–40%), длительное время находящихся на заместительной терапии L-T4, уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови может выходить за пределы референсных значений. В некоторых ситуациях проблему пытаются устраниить путем увеличения суточной дозы препарата, однако этот метод не всегда оказывается эффективным и обоснованным [1, 9, 10]. Для корректного анализа подобных случаев необходим комплексный подход, так как причины подобных отклонений могут быть обусловлены не только самим гипотиреозом, но и влиянием различных дополнительных факторов. Среди них выделяют низкую приверженность пациента назначенному лечению, ошибки в приеме препарата, наличие сопутствующих патологий (особенно со стороны желудочно-кишечного тракта), прием иных лекарственных средств и другие возможные обстоятельства. Игнорирование этих факторов способно привести к назначению избыточной дозы L-T4, что сопряжено с известными рисками [10].

### Основные причины гипотиреоза

Снижение функции щитовидной железы может иметь различную этиологию. Наиболее частая причина первичного гипотиреоза – хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [1, 4]. Диагностика АИТ основывается на наличии первичного гипотиреоза (манифестного или стойкого субклинического), обнаружении антител к тиреоидпероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину, а также выявлении ультразвуковых признаков аутоиммунного поражения [11].

Необратимая потеря функции щитовидной железы обычно наступает после тиреоидэктомии. В случаях гемитиреоидэктомии гипотиреоз развивается в 5–40% случаев, причем вероятность его возникновения растет по мере

увеличения времени, прошедшего с момента оперативного вмешательства.

Развитие гипотиреоза может быть связано и с терапией радиоактивным йодом, а также с внешним облучением области головы и шеи, проводимым в рамках лучевой терапии злокачественных опухолей [1, 12]. Помимо этого, причинами первичного гипотиреоза могут выступать подострый, послеродовый и безболевой тиреоидиты, которые сопровождаются временным нарушением функций щитовидной железы. Также к провоцирующим факторам относят выраженный дефицит йода [1, 11].

Вторичный гипотиреоз, вызванный сниженной секрецией ТТГ adenогипофизом или тиролиберина гипоталамусом, встречается значительно реже, чем гипотиреоз, обусловленный первичным поражением щитовидной железы. В отличие от первичного, вторичный гипотиреоз выявляется с одинаковой частотой у людей обоих полов [1, 9]. Основные причины его развития – опухоли области гипоталамуса и гипофиза (причем более половины случаев связаны с adenомами гипофиза), а также последствия хирургического вмешательства или лучевой терапии в этой зоне [1, 13].

Важно помнить и о потенциальном риске нарушения функции щитовидной железы при применении определенных лекарственных средств. В настоящее время ятрогенные причины стали более частыми из-за различных видов иммунотерапии [1, 14].

Согласно мнению Rizzo L.F.L. et al., патологические механизмы, вызывающие медикаментозный гипотиреоз, можно классифицировать следующим образом [15]:

- подавление синтеза и/или высвобождения тиреоидных гормонов;
- механизмы, опосредованные иммунной системой;
- медикаментозно индуцированный тиреоидит;
- комбинированные механизмы (например, сочетание различных процессов, включая применение ингибиторов тирозинкиназы);
- угнетение синтеза ТТГ.

Около 14% пациентов, принимавших амиодарон, сталкиваются с развитием амиодарон-индуцированного гипотиреоза (АИГ), предпосылки развития которого включают ранее перенесенную гемитиреоидэктомию, наличие в анамнезе АИТ, послеродового или подострого тиреоидита, медикаментозного тиреоидита, а также хронической болезни почек. Присутствие АТ-ТПО увеличивает риск развития АИГ у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом [16]. АИГ чаще всего проявляется в первые 6–18 мес. терапии амиодароном, преимущественно у женщин, пожилых людей, особенно в регионах с достаточным содержанием йода в окружающей среде. Снижение функции щитовидной железы может быть сопряжено с длительной блокадой органификации йода из-за высокого уровня интратиреоидного йода [15]. АИГ не влияет на антиаритмическую эффективность амиодарона и не служит основанием для

его отмены. После завершения приема этого лекарственного средства (по кардиологическим показаниям) у 60% пациентов эутиреоидное состояние восстанавливается в течение 2–4 мес., у оставшихся пациентов гипотиреоз может сохраняться еще на протяжении 5–8 мес. [17].

Тиреоидит является одним из возможных побочных эффектов интерферона альфа (ИФН- $\alpha$ ): он наблюдается в 20–40% случаев использования соответствующих препаратов. ИФН- $\alpha$  провоцирует это состояние как посредством иммуномодулирующих механизмов, так и путем прямого цитотоксического действия. При этом у 5–20% пациентов возникает нарушение функции щитовидной железы (чаще у лиц женского пола) [15]. Среди функциональных нарушений щитовидной железы более распространен гипотиреоз, тогда как тиреотоксикоз встречается реже. Нарушения функции щитовидной железы могут возникать на любом этапе применения ИФН- $\alpha$  и даже в течение 6 мес. после его завершения. Это подчеркивает необходимость регулярного мониторинга состояния щитовидной железы у пациентов, получающих такую терапию [15, 17].

Прием ингибиторов тирозинкиназ способен вызывать тиреоидную недостаточность, которая может быть как транзиторной, так и постоянной [14]. Препараторы этого класса способствуют развитию тиреоидной недостаточности через несколько механизмов, включая тиреостатическое действие (угнетение поглощения и органификации йода, а также ингибирование тиреоидпероксидазы), ишемию ткани щитовидной железы вследствие значительного сокращения капиллярной сети (угнетение сосудистого эндотелиального фактора роста) и ускоренный метаболизм тиреоидных гормонов вследствие печеночной микросомальной индукции дейодиназы III. Примерно у трети пациентов, принимающих ингибиторы тирозинкиназы, наблюдается временное повышение уровня ТТГ, которое обычно не требует терапевтического вмешательства. В связи с этим до начала применения ингибиторов тирозинкиназы рекомендуется выполнять оценку функционального состояния щитовидной железы, а затем осуществлять мониторинг каждые 4 нед. в первые 4 мес. терапии. В дальнейшем наблюдение следует проводить с интервалом в 2–3 мес. на протяжении всего периода лечения [14, 15].

### Клиническая симптоматика гипотиреоза

Дефицит тиреоидных гормонов приводит к изменениям во всех системах организма, что, с одной стороны, обуславливает разнообразные клинические проявления гипотиреоза, а с другой – усложняет свое-временную диагностику этого заболевания из-за его возможного «маскирования» под различные нетиреоидные заболевания. Кроме того, нередко встречаются моносимптомные формы гипотиреоза, протекающие с доминированием симптоматики какой-то одной системы. Нередко диагноз ставится с задержкой, даже

**Таблица. 1. Клинические признаки гипотиреоза**

Орган, система	Клинические проявления
Кожа и волосы, подкожно-жировая клетчатка	Сухость кожи, холодная, грубая кожа, выпадение волос, боковых частей бровей, желтая окраска ладоней рук, гнездная алопеция, витилиго, снижение активности потовых и сальных желез, муцинозный отек кожи и подкожно-жировой клетчатки, ломкость и полосатость ногтей
Органы чувств	Охриплость голоса, затруднение носового дыхания, снижение вкуса, остроты слуха, обонятельной чувствительности
Органы дыхания	Снижение жизненной емкости легких, гиповентиляция, плевральный выпот, обструктивное апноэ во сне
Сердечно-сосудистая система	Усталость при физической нагрузке, одышка, брадикардия, кардиомегалия, снижение объема циркулирующей крови, диастолическая гипертензия, увеличение толщины комплекса интима-медиа, диастолическая дисфункция, перикардиальный выпот, сердечная недостаточность, дислипидемия, гипергомоцистенимия
Центральная и периферическая нервная система	Нейропатия, снижение сухожильных рефлексов, парестезии, туннельные синдромы, кохлеарная дисфункция, нарушение памяти, синдромы, сонливость, заторможенность, нарушение когнитивных функций, депрессия, деменция, атаксия
Желудочно-кишечный тракт	Снижение моторики желудочно-кишечного тракта, запоры, дискинезия желчного пузыря и желчных протоков, ахлоргидрия, асцит (очень редко)
Мышечная система	Мышечная слабость, миалгии, артриты, ригидность мышц, выпот в суставных полостях, повышение уровня креатинфосфокиназы
Эндокринная система	Нарушение менструального цикла, галакторея, бесплодие, нарушение регуляции метаболизма глюкозы, сексуальная дисфункция, повышение пролактина, гиперплазия гипофиза
Гемостаз, гемопоэтическая система	Снижение продукции эритропоэтина, анемия, падение концентрации факторов свертывания крови VIII и IX, повышенный риск кровоточивости, увеличение среднего объема тромбоцитов, снижение уровня протеина C и S
Мочевыводящая система, водно-электролитный баланс	Снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, реабсорбции, объема мочеотделения, протеинурия, гипонатриемия
Энергетический обмен	Снижение основного обмена, увеличение массы тела, непереносимость холода, утомляемость, низкая скорость метаболизма, потеря способность организма поддерживать нормальную температуру тела

при наличии выраженных симптомов манифестного гипотиреоза [1, 4]. Основные клинические симптомы гипотиреоза представлены в таблице 1. Существенных клинических отличий между выраженным формами первичного и вторичного гипотиреозов нет. В зависимости от причины вторичный гипотиреоз может сопровождаться симптоматикой дефицита других гормонов гипофиза [1].

Широкий спектр сердечно-сосудистых нарушений при заболеваниях ЩЖ связан с комплексным воздействием тиреоидных гормонов как на миокард, так и на сосудистую систему. Прямое их воздействие на кардиомиоциты включает регуляцию генетической транскрипции в сердечной ткани, изменение проницаемости мембран клеток, а также модуляцию функционирования митохондрий и саркоплазматического ретикулума. Косвенные эффекты выражаются в активации синтеза  $\beta$ -адренорецепторов, повышении их чувствительности к катехоламинам и увеличении плотности этих рецепторов в миокарде [18, 19]. Трийодтиронин (T3) активно участвует в процессе транспорта кальция в кардиомиоцитах, влияя на систолическую и диастолическую функции сердца [9, 18]. Одновременно T3 усиливает чувствительность миокарда к  $\beta$ -адренергической стимуля-

ции, что влечет за собой учащение сердечного ритма, увеличение пульсового давления и минутного объема кровообращения [20].

Уменьшение воздействия тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему (утрата ино- и хронотропного эффектов) проявляется уменьшением минутного объема в состоянии покоя вследствие снижения ударного объема и частоты сердечных сокращений. Из-за увеличения периферического сосудистого сопротивления и одновременного снижения внутрисосудистого объема происходит уменьшение пульсовой волны, снижение перфузии в некоторых тканях [18, 19]. Гемодинамические нарушения при гипотиреозе являются прямым следствием снижения сократимости миокарда. Комплекс характерных гемодинамических сдвигов включает не только повышенное общее периферическое сопротивление, но и диастолическую дисфункцию, систолическую недостаточность левого желудочка и увеличение нагрузки на сердце [19].

При гипотиреозе происходит развитие дистрофии миокарда. Этот процесс характеризуется снижением интенсивности окислительных процессов, замедлением синтеза белков, включая ферментные и миокардиальные, а также уменьшением потребления

кислорода сердечной мышцей. В итоге нарушается сократительная функция сердца, что обусловлено сниженной активностью сократительных белков, таких как актин и миозин. Помимо этого, дистрофия миокарда характеризуется отеком сердечной мышцы и скоплением в перикарде жидкости, которая содержит большое количество альбуминов, холестерина и мукопротеидных веществ. Тяжелые случаи гипотиреоза могут привести к сердечной недостаточности (СН) и смерти [18–20]. Редкое развитие сердечной недостаточности при гипотиреозе объясняется тем, что патологические изменения в миокарде развиваются одновременно с уменьшением скорости основного обмена. Кроме того, снижается потребность периферических тканей в кислороде.

Сочетание атерогенной дислипидемии и диастолической гипертензии при гипотиреозе создает предпосылки для развития атеросклероза и его осложнений. Однако прямая связь гипотиреоза с ишемической болезнью сердца (ИБС) прослеживается лишь у пациентов пожилого возраста, у которых эта патология выступает косвенным фактором риска [4, 18, 19]. В то же время при уже существующем коронарном атеросклерозе некомпенсированный гипотиреоз отягощает течение ИБС, хотя прямых доказательств этого, основанных на проспективных исследованиях, на сегодняшний день нет [19].

### Подходы к диагностике гипотиреоза

Лабораторная диагностика гипотиреоза довольно проста: достаточно определить сывороточные уровни ТТГ, позволяющие разграничить первичный и вторичный гипотиреоз, а также свободного тироксина (свТ4). ТТГ считается наиболее чувствительным показателем для диагностики первичного гипотиреоза [5, 11, 13]. Характерная особенность манифестного гипотиреоза – повышение уровня ТТГ вместе со снижением свТ4.

Диагноз вторичного гипотиреоза рекомендуется ставить на основании пониженного содержания свТ4 в сыворотке крови, выходящего за пределы референсных значений, в сочетании с неадекватно низким или низкоНормальным уровнем ТТГ, подтвержденным двумя серийными исследованиями [1, 4, 5]. В ряде случаев, особенно при патологиях гипоталамуса, уровень ТТГ может оставаться в норме, хотя его гормональная активность оказывается сниженной. В редких ситуациях наблюдается незначительное повышение уровня ТТГ; при этом он теряет биологическую активность, так как находится в гликозилированной форме [9]. Диагностическая ценность концентрации свободного Т3 (свТ3) ограничена, поскольку нередко она остается в нормальных пределах из-за компенсаторной гиперстимуляции оставшихся активных клеток щитовидной железы под воздействием повышенного уровня ТТГ. Кроме того, на это влияет активизация фермента дейодиназы D2, которая преобразует Т4 в Т3 [9, 20].

Присутствие АТ-ТПО может свидетельствовать о наличии АИТ, который чаще всего вызывает первичный гипотиреоз; однако сам факт повышения их уровня сам по себе не является основанием для назначения заместительной терапии, если лабораторные показатели функции щитовидной железы остаются в норме [11, 20].

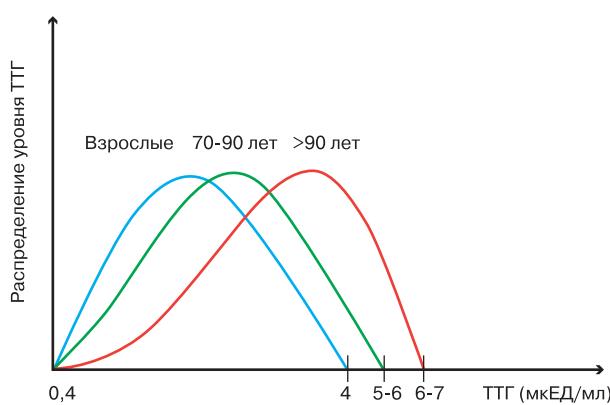
Ультразвуковое исследование щитовидной железы рекомендуется при обнаружении узловых уплотнений или увеличении размеров щитовидной железы при пальпации. Основным эхографическим признаком АИТ считается диффузное снижение эхогенности ткани. При гипертрофической форме АИТ наблюдается значительное увеличение объема щитовидной железы, тогда как при атрофической форме ее объем либо снижен, либо остается в пределах нормы. Структура щитовидной железы при этом гипоэхогенная, неоднородная, с наличием участков выраженной гипоэхогенности [1, 11].

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют обнаружить изменения гипофиза (чаще опухоль) у больных вторичным гипотиреозом. Увеличение размеров турецкого седла иногда выявляется при первичном гипотиреозе – оно обусловлено гиперплазией тиреотрофов аденогипофиза [21].

Диагностика гипотиреоза у пациентов старшего возраста представляет собой особенно сложную задачу, что обусловлено стертой клинической картиной. Среди заболеваний щитовидной железы у пожилых людей гипотиреоз встречается наиболее часто. В этой возрастной группе он нередко сопровождается неспецифическими симптомами. Среди последних можно выделить падения, общую слабость, когнитивные нарушения и необъяснимые изменения в поведении. Зачастую клинические проявления могут быть менее выражены на фоне соматических жалоб и других состояний, связанных со старением организма, что отличает пожилых больных от пациентов более молодого возраста [4, 8, 20].

Исследование типа «случай–контроль», проведенное Carle A. et al., выявило, что ни один из 34 симптомов, ассоциированных с гипотиреозом, не позволял с достаточной точностью диагностировать это заболевание у пожилых пациентов, в отличие от более молодых [22]. Дополнительно затрудняют постановку диагноза неспецифические признаки, широко распространенные среди пожилых людей, включая повышенную усталость, слабость, а также снижение умственных и физических способностей. Поскольку симптомы тиреоидной недостаточности часто имеют неспецифический характер, они могут быть ошибочно приняты за проявления возрастных изменений или других заболеваний. Между тем игнорирование гипотиреоза повышает вероятность ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии из-за факторов, таких как гипергомоцистинемия, дислипидемия и нарушение функционирования эндотелия [23].

Учитывая, что в процессе старения наблюдается естественная тенденция к повышению уровня



**Рисунок 2. Распределение уровня тиреотропного гормона в крови в зависимости от возраста [4]. ТТГ – тиреотропный гормон**

циркулирующего ТТГ, диагноз гипотиреоза требует тщательной верификации (рис. 2) [24]. Это позволит выбрать оптимальную стратегию наблюдения и индивидуальную терапию без избыточного или неоправданного лечения. Стоит отметить, что «физиологическое» возрастное увеличение значений ТТГ в сыворотке у лиц пожилого и преклонного возраста не превышает 7–8 мМЕ/л [25].

При оценке ТТГ следует учитывать, что у пожилых людей чаще встречается полипрагмазия, которая может влиять на взаимодействие ТТГ с его специфическим рецептором, изменяя уровень этого гормона. В частности, метформин может ложно занижать результаты ТТГ без изменения уровня свТ4 и тиреоидного статуса у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом, что указывает на необходимость повторной оценки функции щитовидной железы в течение 6–12 мес. после начала приема этого сахароснижающего препарата [26].

### Заместительная терапия гипотиреоза

Клинические проявления тиреоидной недостаточности успешно устраняются при применении адекватной заместительной терапии тиреоидными гормонами, которая считается стандартом лечения гипотиреоза. В большинстве случаев применяется монотерапия препаратами левотироксина натрия (L-T4), что вызывает улучшение состояния у значительного числа пациентов [11, 20]. Тироксин не был химически идентифицирован до 1927 г. [20].

При однократном ежедневном приеме L-T4 благодаря процессу дейодирования преобразуется в Т3 – биологически активный гормон, который связывается с ядерными TR $\alpha$ 1- и TR $\beta$ 1-рецепторами клеток и обеспечивает биологическое действие тиреоидных гормонов. Концентрация Т3 остается стабильной в течение суток благодаря так называемому депо-эффекту. Этот механизм вместе с длительным периодом полувыведения препарата (примерно 7 дней), позволяет ограничиться одним приемом L-T4 в сутки; при этом поддерживаются стабильные уровни Т4 и Т3 в крови,

а также предотвращаются резкие колебания концентраций Т3 [11]. Тема применения комбинированной терапии гипотиреоза с использованием левотироксина и лиотиронина остается предметом дискуссий, поскольку результаты соответствующих клинических испытаний противоречивы. С одной стороны, лиотиронин обеспечивает более быстрое начало лечебного эффекта. Однако его прием сопряжен с рядом серьезных недостатков, включая сложность точного подбора дозы, высокую вероятность передозировки (риск медикаментозного тиреотоксикоза), а также недостаточную изученность долгосрочных последствий подобного терапевтического подхода [1].

При приеме внутрь около 70–80% принятой дозы L-T4 (в форме натриевой соли) эффективно всасывается (при использовании «чистого» Т4, приеме препарата после еды или при использовании очень высоких доз абсорбция снижается). Для достижения максимального эффекта всю индивидуально подобранный дозу L-T4 рекомендуется принимать утром натощак, желательно не менее чем за 30 мин. до еды. Метаболическое действие препарата становится заметным через 24–48 ч от начала терапии, а спустя около 2 нед. лечения проявления гипотиреоза начинают постепенно уменьшаться [13].

Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза служит достижение и поддержание нормальной концентрации ТТГ в сыворотке крови (забор крови осуществляется до приема ежедневной дозы L-T4); в случае центрального (вторичного) гипотиреоза целевым рекомендуется считать уровень свТ4 выше медианы референсного диапазона [1, 11].

Лечение пациентов молодого и среднего возраста следует начинать с применения сразу полной заместительной дозы препарата L-T4 (без предварительного титрования) из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела/сутки. Заместительная терапия гипотиреоза в полном объеме назначается на первые сутки после тиреоидэктомии, при диагностировании гипотиреоза во время беременности [1, 11]. При субклиническом гипотиреозе заместительную терапию L-T4 начинают при уровне ТТГ >10 мЕд/л в дозе 1 мкг на 1 кг массы тела [1, 5].

Для лечения вторичного гипотиреоза также применяется L-T4, в этом случае его доза корректируется на основании оценки концентрации свТ4 в сыворотке крови. Молодым пациентам с таким диагнозом, как правило, требуется более высокие заместительные дозы по сравнению с лицами старшего возраста. У большинства взрослых больных суточная доза L-T4 обычно составляет 1,2–1,6 мкг/кг массы тела [11]. Терапию L-T4 таким пациентам следует начинать только после исключения надпочечниковой недостаточности. Уровень свТ4 в сыворотке крови пациентов следует поддерживать в пределах от средней до верхней границы нормы [11].

Подбор индивидуальной дозировки L-T4 основы-

вается на клинической картине и уровне ТТГ в крови. Концентрации ТТГ и свТ4 достигают стабильности примерно через 6 нед. после начала заместительной терапии или корректировки суточной дозы препарата [1]. После старта лечения уровень ТТГ проверяется через 6–8 нед. и при необходимости корректируется. Пациентам, получающим оптимально подобранную дозу L-T4, рекомендуется ежегодное исследование уровня ТТГ, на результатах которого не сказываются время забора крови и интервал после приема L-T4. В процессе наблюдения за пациентами с гипотиреозом пересмотр дозировки препарата может потребоваться при существенных изменениях массы тела, старении или беременности [1, 11, 20].

Изменение уровня pH желудка может отразиться на всасывании L-T4, что особенно заметно у пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori*, хроническим атрофическим гастритом, гастропарезом, а также при приеме лекарственных средств, воздействующих на желудочную секрецию [20]. Некоторые лекарства могут нарушать всасывание и действие L-T4, что требует мониторинга уровня ТТГ через 4–6 нед. после их назначения. Увеличение дозы L-T4 может понадобиться при назначении препаратов железа, гидроксида алюминия, которые уменьшают его всасывание. Помимо перечисленных препаратов, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин могут увеличивать клиренс L-T4 в печени, что также может потребовать увеличения его дозы для компенсации гипотиреоза.

### **Заместительная терапия левотироксином натрия в пожилом возрасте**

Особое внимание следует уделять вопросам заместительной терапии у пожилых пациентов, у которых гипотиреоз значительно чаще диагностируется по сравнению с молодыми людьми, особенно среди женщин [4, 20]. При выборе и назначении заместительной терапии гипотиреоза больным этой возрастной категории следует учитывать следующие факторы: высокую распространенность сопутствующих соматических заболеваний, их возможное влияние на метаболизм тиреоидных гормонов, воздействие различных лекарственных препаратов на обмен гормонов щитовидной железы и потенциальное влияние этих гормонов на течение коморбидных патологий. Особой осторожности требует лечение пациентов, страдающих одновременно гипотиреозом и ИБС, поскольку терапия с использованием L-T4 может увеличивать потребность миокарда в кислороде. В пожилом возрасте даже небольшое превышение уровня тиреоидных гормонов сопряжено с увеличением риска возникновения мерцательной аритмии, других нарушений сердечного ритма, а также с уменьшением минеральной плотности костей [4, 20].

В связи с этим представляют интерес данные проспективного исследования, проведенного Sawin C.T. et al., в котором изучалась частота развития аритмий

за десятилетний период среди пациентов старше 60 лет (n = 2007), изначально не страдавших фибрилляцией предсердий. За этот период относительный риск впервые выявленной мерцательной аритмии у пациентов с начальными уровнями ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л оказался в 3,1 раза выше (95% доверительный интервал: 1,7–5,5; p < 0,001) по сравнению с участниками исследования, имевшими нормальные значения ТТГ. Кроме того, было установлено, что в 77% случаев снижение концентрации ТТГ обусловлено ятрогенным тиреотоксикозом [27].

Другое исследование, в рамках которого оценивались показатели ТТГ, свободных Т4 и Т3 у пожилых лиц, а также анализировался список принимаемых ими лекарственных препаратов, продемонстрировало, что в половине лабораторно подтвержденных случаев тиреотоксикоз был вызван передозировкой L-T4. Низкий уровень ТТГ был установлен у 9,6% участников, принимавших тиреоидные гормоны, и у 0,8% лиц, не получавших такое лечение (p < 0,001) [28].

У пациентов пожилого возраста рекомендуется придерживаться стратегии назначения малых стартовых доз L-T4 с последующей их медленной титрацией. Для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений лечение начинают с назначения L-T4 в дозе 12,5–25,0 мкг/сут., постепенно повышая ее на 12,5–25,0 мкг/сут. с интервалом не менее 4–6 нед. [13, 29]. Подбор заместительной терапии осуществляется с учетом уровня ТТГ и состояния сердечно-сосудистой системы. При признаках ухудшения коронарного кровообращения дозировку L-T4 уменьшают до предыдущего уровня, удлиняя период адаптации. У пожилых пациентов процесс определения оптимальной дозы может длиться до 6 мес. Следует учитывать, что у лиц старше 65 лет нормальный уровень ТТГ может быть несколько выше по сравнению с более молодой группой, поэтому ориентиром здесь могут служить более высокие концентрации этого гормона. Уровень ТТГ имеет тенденцию к небольшому повышению с возрастом: в частности, в группе пожилых людей в возрасте 80 лет и старше без заболеваний щитовидной железы ТТГ равен 6,3–7,5 мМЕ/л [29].

Итак, из-за значительного риска развития субклинического тиреотоксикоза на фоне заместительной терапии при лечении пожилых пациентов с гипотиреозом особое внимание уделяется безопасности применения L-T4, минимизации риска предсердных аритмий и прогрессирующей потери костной массы, которые могут иметь ятрогенное происхождение [4, 8, 20].

При наличии у пациента диагностированной ИБС, требующей срочного восстановления коронарного кровотока (стентирование или аортокоронарное шунтирование), начинать лечение гипотиреоза или корректировать дозу L-T4 для достижения компенсации рекомендуется только после успешного проведения реваскуляризации миокарда. В данном случае пер-

воочередной задачей служит устранение критической ишемии.

## Заключение

Гипотиреоз является широко распространенным заболеванием, встречающимся среди людей всех возрастов, с особенно высокой частотой у пожилых. Несмотря на наличие характерных клинических проявлений гипотиреоза, процесс его диагностики часто затруднен, из-за чего начало лечения нередко откладывается на годы. Дефицит тиреоидных гормонов

негативно сказывается на функционировании многих органов и систем, что может маскировать основные симптомы болезни. Успех лечения этого заболевания во многом зависит от своевременного назначения заместительной терапии L-T4, которая в большинстве случаев требуется пациентам на протяжении всей жизни. Применение индивидуального подхода, учитывающего возраст, особенности организма пациента, сопутствующие заболевания и возможные лекарственные взаимодействия, позволяет значительно повысить эффективность лечения.

## Литература/References

1. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dudejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet*. 2024;404(10460):1347–64. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01614-3.
2. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923–31. doi: 10.1210/jc.2013-2409.
3. Benvena S, Papi G, Antonelli A. Refractory hypothyroidism due to improper storage of levothyroxine tablets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:155. doi: 10.3389/fendo.2017.00155.
4. Calsolaro V, Niccolai F, Pasqualetti G, Tognini S, Magno S, Riccioni T et al. Hypothyroidism in the elderly: Who should be treated and how? *J Endocr Soc*. 2018;3(1):146–58. doi: 10.1210/js.2018-00207.
5. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142–54. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
6. Yoo WS, Chung HK. Subclinical hypothyroidism: Prevalence, health impact, and treatment landscape. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):500–13. doi: 10.3803/EnM.2021.1066.
7. Mendes D, Alves C, Silverio N, Batel Marques F. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J*. 2019;8(3):130–43. doi: 10.1159/000499751.
8. Thiruvengadam S, Luthra P. Thyroid disorders in elderly: A comprehensive review. *Dis Mon*. 2021;67(11):101223. doi: 10.1016/j.disamonth.2021.101223.
9. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550–62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
10. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, Sayers A, Draman MS, Greenwood R et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: Evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):32–39. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11312.
11. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2021;17(1):4–13. doi: 10.14341/ket12702.
12. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: Systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2243–55. doi: 10.1210/jc.2012-1063.
13. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793–803. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15696-1.
14. Wang Z, Wang H, Bu C, Meng B, Mu Y, Gao S et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: Mechanism and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80(6):827–38. doi: 10.1007/s00228-024-03626-4.
15. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(5):394–404.
16. Laurberg P, Andersen S, Bulow Pedersen I., Carle A. Hypothyroidism in the elderly: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22(1):23–38. doi: 10.2165/00002512-200522010-00002.
17. Burch HB. Drug effects on the thyroid. *N Engl J Med*. 2019;381(8):749–61. doi: 10.1056/NEJMra1901214.
18. Udovicic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13(2):55–59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
19. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1781–96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
20. Feldt-Rasmussen U, Effraimidis G, Bliddal S, Klose M. Consequences of under treatment of hypothyroidism. *Endocrine*. 2023;9:84(2):301–8. doi: 10.1007/s12020-023-03460-1.
21. Joshi AS, Woolf PD. Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism: A case report and review of the literature. *Pituitary*. 2005;8(2):99–103. doi: 10.1007/s11102-005-3281-8.
22. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Andersen S, Laurberg P. Hypothyroid symptoms fail to predict thyroid insufficiency in old people: A population-based case-control study. *Am J Med*. 2016;129(10):1082–92. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.06.013.
23. Hernando VU, Eliana MS. Role of thyroid hormones in different aspects of cardiovascular system. *Endocrinol Metab Synd*. 2015;(4-2): 166. doi: 10.4172/2161-1017.1000166.
24. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(4):194–204. doi: 10.1038/nrendo.2013.30.
25. Hennessey JV, Espaillat R. Subclinical hypothyroidism: A historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract*. 2015;69(7):771–82. doi: 10.1111/ijcp.12619.
26. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Gandossi E, Valentini U et al. TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1589–90. doi: 10.2337/dc09-0273.
27. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1249–52. doi: 10.1056/NEJM19941103311901.
28. Mammen JS, McGreedy J, Oxman R, Chia CW, Ladenson PW, Simonsick EM. Thyroid hormone therapy and risk of thyrotoxicosis in community-resident older adults: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Thyroid*. 2015;25(9):979–86. doi: 10.1089/thy.2015.0180.
29. Dedon J. Thyroid disease in aging. *Mo Med*. 2022;119(4):351–53.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Бирюкова Елена Валерьевна** – д.м.н., профессор эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID 0000-0001-9007-4123; eLibrary SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru

**Платонова Надежда Михайловна** – д.м.н., заведующая отделом терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. И.И. Дедова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6388-1544; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

**\*Михаил Викторович Шинкин** – научный сотрудник отдела эндокринных и метаболических заболеваний, врач-эндокринолог ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: 0000-0003-1548-1487; eLibrary SPIN: 2684-1579; e-mail: m.shinkin@mknc.ru

\*Автор, ответственный за переписку: m.shinkin@mknc.ru

Рукопись получена 15.10.2025. Рецензия получена 25.10.2025. Принята к публикации 30.10.2025.

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

**Elena V. Biryukova** – D. Sci (Med.), professor of the Department of endocrinology, Russian University of Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID 0000-0001-9007-4123; eLibrary SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru

**Nadezhda M. Platonova** – D. Sci (Med.), Head of the Department of therapeutic endocrinology, I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6388-1544; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

**Mikhail V. Shinkin** – Researcher at the Department of endocrine and metabolic diseases, endocrinologist, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center of the Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1548-1487; eLibrary SPIN: 2684-1579; e-mail: m.shinkin@mknc.ru

\*Corresponding author: m.shinkin@mknc.ru

Received: 15.10.2025. Revision Received: 25.10.2025. Accepted: 30.10.2025.