DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515

Гипотиреоз — междисциплинарная проблема

А.Ф. Вербовой[1], Ю.А. Долгих[2], Н.И. Вербовая[1]

[1]ООО «Центр «Диабет», Самара, Россия
[2]ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

РЕЗЮМЕ
Среди заболеваний эндокринной системы гипотиреоз занимает второе место по распространенности после сахарного диабета. Сложность диагностики гипотиреоза заключается в разнообразности и неспецифичности симптомов. Это связано с тем, что тиреоидные гормоны оказывают свое воздействие практически на все органы и системы. При этом выраженность проявлений тиреоидной недостаточности может быть различной и не всегда коррелирует с выраженностью лабораторных изменений. В клинической картине у больного гипотиреозом могут присутствовать множественные симптомы, что затрудняет диагностику, особенно у пожилых и полиморбидных пациентов. Нередко у пациентов отмечается преобладание симптомов со стороны какой-то одной системы, в связи с чем существует понятие о заболеваниях — «масках» гипотиреоза, клиническим проявлениям которых посвящен настоящий обзор. Под «маской» гипотиреоза могут протекать диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард; хронические запоры, желчнокаменная болезнь, полиартрит, алопеция, онихолизис, депрессия, дисфункциональные маточные кровотечения, бесплодие, анемии и др. Из-за разнообразия клинических проявлений пациент с гипотиреозом может оказаться на приеме у врача практически любой специальности или одновременно наблюдаться у нескольких различных специалистов. Врач должен помнить о вероятности гипотиреоза у пациента, знать особенности поражения органов и систем при снижении тиреоидной функции. Необходимо подробно расспрашивать пациента о сопутствующих заболеваниях, что позволит заподозрить наличие гипотиреоза как причины сочетания различных нозологий.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, эутиреоз, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Вербовая Н.И. Гипотиреоз — междисциплинарная проблема. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):509–515. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515.*

Hypothyroidism is an interdisciplinary problem

A.F. Verbovoy[1], Yu.A. Dolgikh[2], N.I. Verbovaya[1]

[1]"Center Diabetes", Samara, Russian Federation
[2]Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

ABSTRACT
Hypothyroidism is one of the most prevalent endocrine disorders, second only to diabetes. Hypothyroidism diagnosis can be difficult in view of its varied and non-specific symptoms. The reason is that thyroid hormones affect virtually every organ system in the body. At the same time, the severity of thyroid hormone deficiency may vary and does not always correlate with the changes in laboratory testing results. Clinical presentation of patients with hypothyroidism may include multiple symptoms and, as a result, it can be difficult to diagnose this disorder, especially in elderly and polymorbid individuals. In some patients, the prevailing symptoms indicate that only a particular system is affected. Thus, there are diseases known as the "masks" of hypothyroidism, and this review is focused on their clinical manifestations. Conditions that may be running under the "mask" of hypothyroidism include diastolic hypertension, dyslipidemia, hydropericardium, chronic constipation, biliary lithiasis, polyarthritis, alopecia, onycholysis, depression, dysfunctional uterine bleeding, infertility, anemia, etc. Due to a variety of clinical signs and symptoms, a patient with hypothyroidism may get an appointment with any medical specialist or receive a follow-up care provided in parallel by multiple specialists. Physicians should be aware of potential hypothyroidism and specific effects of the underactive thyroid on patient's organs and systems. It is necessary to obtain a thorough medical history about comorbidities which would help to figure out that hypothyroidism is the cause of co-occurring conditions.
KEYWORDS: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, euthyroidism, dyslipidemia, cardiovascular diseases, arterial hypertension.
FOR CITATION: *Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A., Verbovaya N.I. Hypothyroidism is an interdisciplinary problem. Russian Medical Inquiry. 2022;6(9):509–515 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515.*

Введение

Среди заболеваний эндокринной системы гипотиреоз является вторым по распространенности после сахарного диабета. При этом подавляющее большинство случаев гипотиреоза приходится на первичный, причинами которого чаще всего являются: оперативное удаление части или всей щитовидной железы (ЩЖ), лечение радиоактивным йодом или аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Частота первичного гипотиреоза составляет около 4,6%. Большая часть при этом приходится на субклинический гипотиреоз (СГ) — 4,3%, а 0,3% — на манифестный. Женщины, как правило, болеют чаще мужчин. Частота новых случаев гипотиреоза среди женщин составляет 3,5 случая на 1000 человек в год [1].

Диагностика гипотиреоза включает определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4св), трийодтиронина (Т3св). Для подтверждения аутоиммунной природы заболевания определяют титр антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). Оценка распространенности АИТ в популяции затруднительна, так как в эутиреоидной фазе он не имеет точных диагностических критериев. Выделяют носительство АТ-ТПО, которое встречается у 10% женщин. Манифестный гипотиреоз характеризуется увеличением уровня ТТГ и уменьшением — Т4св. Отдельно выделяют СГ, при котором ТТГ повышен, а Т4св при этом остается в пределах референсных значений. Около 2,5% случаев СГ в течение года прогрессируют до клинически явного снижения функции ЩЖ. Более быстрое прогрессирование наблюдается у пациентов, имеющих повышение титра АТ-ТПО и более высокий (выше 10 мМЕ/л) уровень ТТГ. Примерно в 40% случаев функция ЩЖ при СГ может самопроизвольно приходить в норму [2]. Поэтому при выявлении СГ в отсутствие клинических проявлений требуется повторное исследование гормонов через 3–6 мес.

Однако своевременное выявление гипотиреоза является непростой задачей. Сложность диагностики заключается в разнообразности и неспецифичности симптомов этого заболевания. Это связано с тем, что тиреоидные гормоны оказывают свое воздействие практически на все органы и системы. При этом выраженность проявлений тиреоидной недостаточности может быть различной и не всегда коррелирует с выраженностью лабораторных изменений, что будет показано нами далее.

В клинической картине у больного гипотиреозом могут присутствовать разнообразные симптомы со стороны различных органов и систем, что затрудняет диагностику, особенно у пожилых и полиморбидных пациентов. Также нередко у пациентов наблюдается преобладание симптомов со стороны какой-то одной системы, в связи с чем существует понятие о заболеваниях — «масках» гипотиреоза. Выделяют кардиологические «маски» (гипертензия по диастолическому типу, дислипидемия, гидроперикард), гастроэнтерологические (запоры, желчнокаменная болезнь, гепатит), ревматологические (полиартрит, полисиновит, остеоартроз), дерматологические (алопеция, гиперкератоз, онихолизис), психиатрические (деменция и депрессия), гинекологические (бесплодие, нарушение менструального цикла), гематологические (анемии) [3].

Благодаря такому разнообразию клинических проявлений пациент с гипотиреозом может оказаться на приеме у врача практически любой специальности или одновременно наблюдаться у нескольких различных специалистов. В связи с этим любой врач должен помнить о вероятности гипотиреоза у пациента, знать особенности поражения органов и систем при снижении тиреоидной функции.

«Маски» гипотиреоза

Кардиологические «маски»

В первую очередь при гипотиреозе поражается сердечно-сосудистая система. Дефицит гормонов ЩЖ приводит к снижению частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, а также к уменьшению ударного объема и сократимости миокарда [4]. Гипотиреоз, в том числе субклинический, при значениях ТТГ более 10 мМЕ/л повышает риск развития ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний и риска смертности [2, 5]. Кроме того, увеличивается риск госпитализации среди лиц с кардиоваскулярной патологией [6].

Тиреоидная недостаточность способствует дистрофическим изменениям миокарда из-за недостаточности коронарного кровотока и нарушения обмена веществ. Клинически это проявляется жалобами пациентов на боли в области сердца, нарушения ритма и одышку. При обследовании выявляется брадикардия, глухость сердечных тонов, сниженное или, наоборот, повышенное артериальное давление (АД), чаще диастолическое. Вариабельность сердечного ритма у больных гипотиреозом характеризуется резким снижением общей мощности спектра с преобладанием активности симпатического звена вегетативной нервной системы [7]. Размеры сердца могут быть увеличены за счет дилатации желудочков и увеличения объема миокарда в результате отека. У трети пациентов с гипотиреозом определяется перикардиальный выпот, который характеризуется повышенным содержанием белка и холестерина. Выпот может быть также в брюшной и плевральных полостях. Уже при субклинической тиреоидной недостаточности наблюдается нарушение диастолической функции сердца [8, 9].

Артериальная гипертензия является частым спутником гипотиреоза. Ее особенностями при этом заболевании являются более выраженное повышение диастолического давления, а также повышенная вариабельность АД в дневное время и недостаточное его снижение ночью из-за вегетативного дисбаланса [7, 10]. Некомпенсированный гипотиреоз, в том числе и СГ, может приводить к недостаточному контролю АГ. Снижение тиреоидной функции является фактором риска неэффективности проводимой антигипертензивной терапии. Достижение эутиреоза способствует снижению уровня АД и нормализации его суточного профиля [11, 12].

Прогноз течения сердечной недостаточности у больных гипотиреозом ухудшается. По данным L. Kannan et al. [13], у пациентов с СГ и сопутствующей ХСН уровень ТТГ более 7 мМЕ/л и изолированное низкое содержание Т3св было связано с плохим прогнозом (более тяжелым течением ХСН).

Своевременное начало лечения гипотиреоза важно для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, кардиоваскулярный риск повышался у нелеченных пациентов по сравнению с пациентами, получающими заместительную терапию. Причем на увеличение риска оказывает влияние не только недостаточная компенсация, но и, наоборот, слишком высокая доза левотироксина. Поэтому необходим контроль содержания гормонов во время лечения и поддержание биохимического эутиреоза у этой категории пациентов для снижения кардиоваскулярного риска и риска смерти [14].

Еще одним фактором риска кардиальной патологии при гипотиреозе является атерогенная дислипидемия и, как следствие, атеросклероз. У больных гипотиреозом наблюдается более раннее его начало и более быстрое прогрессирование. Изменения липидного обмена при гипотиреозе включают повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов [8, 15]. Аналогичные изменения присутствуют уже при СГ. От 1% до 11% пациентов с нарушениями липидного профиля имеют СГ [16]. Более выра-

женное влияние ТТГ на концентрацию общего холестерина и ЛПНП выявлено у пациентов в возрасте 40–49 и 60–69 лет по сравнению с лицами более молодого возраста. Возможно, субклиническая тиреоидная недостаточность усугубляет влияние возраста на липидный обмен [17]. Также увеличению уровня ЛПНП способствует значительное повышение фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), который участвует в гомеостазе липидов, при СГ с более высоким уровнем ТТГ по сравнению с эутиреоидными лицами [18, 19]. Назначение заместительной терапии левотироксином сопровождается коррекцией нарушений липидного обмена по прошествии 4–6 нед. [20], хотя у некоторых пациентов они сохраняются и на фоне эутиреоза. Дислипидемия является одним из факторов риска увеличения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии. Данные двух метаанализов продемонстрировали уменьшение толщины КИМ через 6 мес. заместительной терапии левотироксином. Авторы считают, что данный эффект зависел от различных факторов, в том числе важную роль сыграло улучшение показателей липидного обмена и влияние терапии на течение АГ. Среди больных, у которых ТТГ был исходно выше 10 мМЕ/л, уменьшение толщины КИМ было более выраженным по сравнению с пациентами, исходный уровень ТТГ у которых был ниже 10 мМЕ/л [21, 22]. Тем не менее ряд исследователей не установили достоверной связи СГ и толщины КИМ [23] и не выявили различий в значении КИМ у пациентов с легким СГ при назначении левотироксина [24].

Лечение СГ и его влияние на сердечно-сосудистый риск является на данный момент спорным вопросом, особенно у лиц пожилого возраста. Это связано с тем, что лишь небольшая часть пациентов с СГ имеет клинические проявления, а часто заболевание протекает практически бессимптомно. Основной задачей лечения пациентов старшей возрастной группы является улучшение качества жизни. Однако данные исследований по этому вопросу неоднозначны. Так, субклиническая тиреоидная недостаточность у пациентов младше 65 лет связана с повышенным риском кардиоваскулярной патологии. Тем не менее до конца не ясно, может ли проведение терапии левотироксином снизить эти риски, хотя ретроспективное обсервационное исследование с использованием британской базы данных показало уменьшение риска ИБС при назначении заместительной терапии пациентам моложе 70 лет [25]. Таким образом, решение о назначении терапии при СГ принимается индивидуально, с учетом возраста пациента и клинических проявлений. Так как при СГ функция ЩЖ с течением времени может восстанавливаться, рекомендуется тщательный мониторинг гормонального статуса [26].

Таким образом, при обследовании пациентов кардиологического профиля целесообразно исследование функции ЩЖ при наличии плохо контролируемой АГ, нарушений липидного обмена, сердечной недостаточности, гидроперикарда для исключения гипотиреоза и своевременного назначения заместительной терапии, особенно у пациентов с манифестным гипотиреозом, а также СГ при уровне ТТГ выше 10 мМЕ/л.

Гастроэнтерологические «маски»

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при гипотиреозе встречаются с частотой до 68,5% [27]. В большинстве случаев пациенты предъявляют жалобы на снижение аппетита, тошноту, запоры, тяжесть и дискомфорт в эпигастральной области, метеоризм. Перистальтика ЖКТ замедляется: наблюдается более медленное опорожнение желудка и прохождение пищи по кишечнику. Из-за нарушения моторики возникает дискинезия желчных путей, которая способствует образованию камней желчного пузыря и формированию желчнокаменной болезни при длительном течении заболевания. АИТ может сочетаться с аутоиммунным гастритом, который обусловлен наличием антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла. У 32–40% пациентов с гипотиреозом вследствие АИТ выявляют эти антитела [28]. Возможны отек и атрофия слизистой оболочки желудка, гипо- или ахлоргидрия. Также у ряда пациентов иногда наблюдается гепатомегалия при нормальных или слегка повышенных уровнях трансаминаз.

Ревматологические «маски»

Ревматологические симптомы и синдромы (полисиновиты, полиартриты, остеоартроз) в ряде случаев могут предшествовать остальным проявлениям гипотиреоза. Это, например, синдром Рейно, который встречается у 6% пациентов с гипофункцией ЩЖ [29]. Одним из распространенных ревматологических проявлений тиреоидной недостаточности является артропатия. Данный симптом наблюдается у 20–25% больных. Поражение суставов чаще всего симметричное. Могут быть вовлечены коленные суставы, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые суставы кистей, плюснефаланговые суставы [29, 30]. Основными проявлениями артритов при тиреоидной недостаточности являются отечность и боли в суставах, ограничение объема движений, скованность, нестабильность связочного аппарата. Происходит утолщение синовиальной оболочки и выпот в суставные полости невоспалительного характера. При этом проведение рентгенографии часто не выявляет патологических изменений. В связи с этим может быть постановка ошибочного диагноза ревматического поражения суставов. Однако лечение с использованием нестероидных противовоспалительных средств, как правило, не приносит ожидаемого эффекта у таких пациентов [29]. Назначение терапии левотироксином способствует регрессии клинических проявлений, уменьшению и полному исчезновению скованности, отечности, болей и ограничений движений.

Миопатии у пациентов с гипотиреозом встречаются в 25–60% случаев и могут быть различной степени выраженности [31]. В литературе описан случай гипотиреоидной рабдомиопатии, которая клинически проявлялась мышечной слабостью, миалгиями, повышением уровня креатинфосфокиназы, миоглобина и трансаминаз [32].

Дерматологические «маски»

Проявления со стороны кожи и ее придатков также довольно часто встречаются при гипотиреозе. Как правило, пациенты предъявляют жалобы на сухость кожи, гиперкератоз, который часто возникает на стопах, а также ломкость волос и их выпадение. Причиной указанных симптомов является снижение перфузии кожи, которая, в свою очередь, возникает вследствие компенсаторной вазоконстрикции в ответ на понижение температуры тела и замедление термогенеза. Также при гипотиреозе снижается секреция потовых и сальных желез, что способ-

ствует сухости кожи. Выпадение волос и замедление их роста происходит в том числе на лице и в местах вторичного оволосения. Может наблюдаться выпадение ресниц и наружной трети бровей (симптом Хертога). Рост ногтевых пластин замедляется, ногти становятся ломкими, появляется их продольная и поперечная исчерченность. Поэтому в план обследования дерматологом следует включать определение тиреоидной функции для исключения гипотиреоза.

Неврологические и психиатрические «маски»

Распространенность неврологических нарушений при гипотиреозе различна. Так, частота полинейропатии составляет от 3,2% до 90% случаев, а миопатии — от 4,4% до 80% [33]. Хотя у ряда пациентов именно эти проявления являются одними из первых симптомов гипотиреоза. При данном заболевании встречаются в основном полинейропатии, миопатии и туннельные синдромы [34]. У пациентов возникают парестезии и боли в мышцах, при неврологическом обследовании выявляют нарушение вибрационной и мышечно-суставной чувствительности, снижение сухожильных рефлексов, слабость проксимальных мышц тазового пояса. Возможно наличие миотонического феномена, который проявляется замедленным расслаблением мышц [33].

Среди нарушений психики и когнитивных изменений в первую очередь необходимо выделить снижение памяти, внимания, а более чем у половины пациентов можно выявить различную степень депрессии и тревожные расстройства [35]. При этом стоит обращать внимание на пожилых пациентов, когнитивные нарушения у которых, особенно при манифестном гипотиреозе, часто относят к возрастным изменениям. Мнения о неврологических проявлениях СГ неоднозначны. По данным T. Zhao et al. [36], СГ имеет связь с депрессией лишь у пациентов моложе 60 лет, а у лиц старшего возраста аналогичной связи не наблюдалось. Значимых различий выраженности депрессии при назначении терапии левотироксином в сравнении с группой плацебо также не выявлено.

Гинекологические «маски»

Среди репродуктивных нарушений у женщин следует выделить различные нарушения менструального цикла и бесплодие. Скрининг на гипотиреоз с определением содержания ТТГ и Т4св необходим женщинам с бесплодием; пациенткам, имеющим в анамнезе предыдущие беременности, закончившиеся выкидышем или преждевременными родами; пациенткам, являющимся носителями АТ-ТПО; женщинам, забеременевшим с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Гипотиреоз во время беременности может быть причиной невынашивания, а также повышает риск преждевременных родов. Назначение левотироксина беременным с гипотиреозом снижает частоту этих осложнений [37]. При СГ во время беременности терапия левотироксином может быть рекомендована женщинам с носительством тиреоидных аутоантител и ТТГ >2,5 и <4 мЕд/л и женщинам при отсутствии аутоантител, но с содержанием ТТГ >4,0 и <10 мЕд/л [38, 39]. Нарушения менструального цикла по типу а- или полименореи при гипотиреозе встречаются у 33–80% женщин [40] и поэтому также являются показанием для обследования с целью выявления гипотиреоза.

У женщин с гипотиреозом может наблюдаться гиперандрогения, проявляющаяся легким или умеренным гирсутизмом и обусловленная снижением активности ароматазы, торможением синтеза эстрадиола из тестостерона и, как следствие, повышением его уровня [41].

Эндокринологические «маски»

У 40% больных гипотиреозом возникает гиперпролактинемия [42], причем повышение уровня пролактина может быть как у женщин, так и у мужчин. Это связано с избыточной секрецией гипоталамусом тиреотропин-рилизинг-гормона, который стимулирует в аденогипофизе выработку и ТТГ, и пролактина.

Исследование тиреоидной функции следует проводить пациентам-мужчинам при наличии жалоб на снижение потенции и либидо, при мужском бесплодии. Гипогонадизм при гипотиреозе может быть обусловлен как гиперпролактинемией, так и непосредственной дисфункцией половых желез. Это связано с тем, что гормоны ЩЖ оказывают влияние на мужскую репродуктивную систему и уровень половых гормонов [43]. Частота встречаемости андрогенного дефицита и его клинических симптомов при гипотиреозе в 5 раз выше, чем у эутиреоидных мужчин [44].

Гематологические «маски»

Некоторые гематологические нарушения также могут быть проявлением снижения тиреоидной функции. Как правило, у таких пациентов выявляют разные виды анемий, что, вероятно, связано с дефицитом железа. Чаще всего встречаются нормохромная нормоцитарная и гипохромная железодефицитная анемии. B_{12}-дефицитная (пернициозная) анемия встречается лишь у 10% больных с гипотиреозом [45]. Анемии диагностируют уже при СГ. В этом случае выявляются анемии легкого течения, микро- или нормоцитарные, но они имеют стойкий характер и усугубляются без заместительной терапии, приводя к более выраженному дефициту железа. Назначение заместительной терапии левотироксином уже при СГ способствует улучшению обмена железа, особенно у пациентов с изначально более выраженным микроцитозом [46].

Заключение

Гормоны ЩЖ влияют на работу всех органов и систем человека. Поэтому тиреоидная недостаточность проявляется самыми разнообразными неспецифическими симптомами. Тщательный, подробный сбор анамнеза позволит выявить сочетания различных заболеваний, что поможет заподозрить гипотиреоз как причину полиморбидности и обследовать пациента для подтверждения этого предварительного диагноза.

Литература

1. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? Post Reprod Health. 2017;23(2):55–62. DOI: 10.1177/2053369117705058.
3. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: руководство для врачей. М.: РКИ Соверо пресс; 2002.
4. Sharma A.K., Arya R., Mehta R. et al. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. Curr Med Chem. 2013;20(35):4411–4418. DOI: 10.2174/09298673113206660255.
5. Duntas L.H., Chiovato L. Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. Eur Endocrinol. 2014;10(2):157–160. DOI: 10.17925/EE.2014.10.02.157.

6. Ro K., Yuen A.D., Du L. et al. Impact of Hypothyroidism and Heart Failure on Hospitalization Risk. Thyroid. 2018;28(9):1094–1100. DOI: 10.1089/thy.2017.0362.
7. Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Гагарина А.А. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от состояния функции щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2018;21(4):57–64.
8. Капралова И.Ю. Показатели липидного профиля и функциональное состояние миокарда у женщин с гипотиреозом. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2014;2(7):60–63.
9. Николаева А.В., Пименов Л.Т., Дударев М.В. Параметры липидемии, коронарного кровотока и глобальная продольная сократимость миокарда у больных с сочетанием субклинического гипотиреоза и стенокардии напряжения. Атеросклероз и дислипидемии. 2019;36(3):37–44. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0005.
10. 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.
11. Феськова А.А., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С., Чернов А.В. Влияние субклинической гипофункции щитовидной железы на клиническое течение гипертонической болезни. Прикладные информационные аспекты медицины. 2015;18(6):35–42.
12. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Морозова Е.П. и др. 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. DOI: 10.14341/ket2015255-62.
13. Kannan L., Shaw P.A., Morley M.P. et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. Circ Heart Fail. 2018;11(12):e005266. DOI: 10.1161/circheartfailure.118.005266.
14. Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H.L. et al. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. Eur J Endocrinol. 2019;180(6):407–416. DOI: 10.1530/eje-19-0006.
15. Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А. и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. Российский кардиологический журнал. 2019;24(5):74–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
16. 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.
17. Zhao M., Yang T., Chen L. 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. DOI: 10.1089/thy.2014.0219.
18. Gong Y., Ma Y., Ye Z. et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulating hepatic PCSK9 expression. Metabolism. 2017;76:32–41. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.07.006.
19. 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. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.08.021.
20. Rizos C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. Open Cardiovasc Med J. 2011;5:76–84. DOI: 10.2174/1874192401105010076.
21. Zhao T., Chen B., Zhou Y. et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. BMJ Open. 2017;7:e016053. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016053.
22. Aziz M., Kandimalla Y., Machavarapu A. et al. Effect of thyroxin treatment on carotid intima-media thickness (CIMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta-analysis of clinical trials. J Atheroscler Thromb. 2017;24:643–659. DOI: 10.5551/jat.39917.
23. Delitala A.P., Filigheddu F., Orrù M. 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. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.09.001.
24. Blum M.R., Gencer B., Adam L. 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. DOI: 10.1210/jc.2018-00279.
25. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J. et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. Arch Intern Med. 2012;172(10):811–817. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.1159.
26. Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the older population. Thyroid Res. 2019;12:2. DOI: 10.1186/s13044-019-0063-3.
27. 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. DOI: 10.4103/2230-8210.183476.
28. Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur J Endocrinol. 2014;170(6):241–252. DOI: 10.1530/eje-14-0047.
29. Теплова Л.В., Еремеева А.В., Байкова О.А., Суворова Н.А. Ревматические проявления гипотиреоза. Современная ревматология. 2017;11(2):47–53. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-47-53.
30. Radu L., Groppa L., Vudu L. Musculoskeletal impairment in primary hypothyroidism. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2016;120(2):244–251. PMID: 27483700.
31. Муравьева Г.В., Девликамова Ф.И. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы. Практическая медицина. 2013;1(66):40–43.
32. Кулагина Т.И., Корякова Н.В., Родионова О.А. и др. Тяжелая депрессия и рабдомиолиз как «маски» первичного гипотиреоза: клинические случаи. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):186–194. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-012.
33. Романенкова Ю.С., Кузьминова Т.И., Кызымко М.И. Дифференциальная диагностика неврологического дефицита при гипотиреозе. Международный научно-исследовательский журнал. 2017;62(8–3):143–148. DOI: 10.23670/IRJ.2017.62.058.
34. 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.
35. 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. DOI: 10.4103/2230-8210.183476.
36. Zhao T., Chen B.M., Zhao X.M., Shan Z.Y. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. Transl Psychiatry. 2018;8(1):239. DOI: 10.1038/s41398-018-0283-7.
37. Rao M., Zeng Z., Zhou F. 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. DOI: 10.1093/humupd/dmz003.
38. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M. et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. Eur J Endocrinol. 2017;176(2):253–265. DOI: 10.1530/EJE-16-0548.
39. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M. et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(3):926–935. DOI: 10.1210/jc.2017-01850.
40. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2010.
41. Иловайская И.А. Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика. Доктор.Ру. 2018;150(6):49–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55.
42. Хамошина М.Б. Актуальные вопросы гиперпролактинемии в гинекологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2010;5:76–78.
43. La Vignera S., Vita R., Condorelli R.A. et al. Impact of thyroid disease on testicular function. Endocrine. 2017;58(3):397–407. DOI: 10.1007/s12020-017-1303-8.
44. 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. DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127089.

45. Вернигородский В.С., Власенко М.В., Паламарчук А.В. и др. Терапевтические маски гипотиреоза. Международный эндокринологический журнал. 2018;14(5):503–507. DOI: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688.
46. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В. Гематологические нарушения при субклиническом гипотиреозе и их динамика в процессе заместительной терапии. Клиническая медицина. 2013;9:29–33.

References

1. Endocrinology: national guidelines. Dedov I.I., Melnichenko G.A., eds. M.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.).
2. Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? Post Reprod Health. 2017;23(2):55–62. DOI: 10.1177/2053369117705058.
3. Fadeev V.V., Melnichenko G.A. Hypothyroidism: a guide for physicians. M.: RKI Sovero press; 2002 (in Russ.).
4. Sharma A.K., Arya R., Mehta R. et al. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. Curr Med Chem. 2013;20(35):4411–4418. DOI: 10.2174/09298673113206660255.
5. Duntas L.H., Chiovato L. Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. Eur Endocrinol. 2014;10(2):157–160. DOI: 10.17925/EE.2014.10.02.157.
6. Ro K., Yuen A.D., Du L. et al. Impact of Hypothyroidism and Heart Failure on Hospitalization Risk. Thyroid. 2018;28(9):1094–1100. DOI: 10.1089/thy.2017.0362.
7. Savchuk N.O., Kozhanova T.A., Gagarina A.A. et al. Features of the diurnal profile of blood pressure and heart rate variability in patients with arterial hypertension depending on the state of thyroid function. Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 2018;21(4):57–64 (in Russ.).
8. Kapralova I.Yu. Indexes of lipid pattern and functional status of myocardium in women with hypothyroidism. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2014;2(7):60–63 (in Russ.).
9. Nikolaeva A.V., Pimenov L.T., Dudarev M.V. Parameters of Lipidemia, Coronary Blood Flow and Global Longitudinal Strain of Myocardium in Patients with Subclinical Hypothyroidism in Combination with Stable Angina. Ateroskleroz i Dislipidemii. 2019;3(36):37–44 (in Russ.). DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0005.
10. Raskina Ye.A., Sergeyev I.A., Feskova A.A., Perfilyeva M.V. Features of the course of arterial hypertension against the background of subclinical hypothyroidism. National health. 2018;2:143–149 (in Russ.).
11. Feskova A.A., Drobysheva Ye.S., Ovsyannikov Ye.S., Chernov A.V. Influence of subclinical hypofunction of the thyroid gland on the clinical course of hypertension. Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny. 2015;18(6):35–42 (in Russ.).
12. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Morozova E.P. et al. Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status. Clinical and experimental thyroidology. 2015;11(2):55–62 (in Russ.). DOI: 10.14341/ket2015255-62.
13. Kannan L., Shaw P.A., Morley M.P. et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. Circ Heart Fail. 2018;11(12):e005266. DOI: 10.1161/circheartfailure.118.005266.
14. Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H.L. et al. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. Eur J Endocrinol. 2019;180(6):407–416. DOI: 10.1530/eje-19-0006.
15. Ershova A.I., Al' Rashi D.O., Ivanova A.A. et al. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(5):74–81 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
16. Budnevskiy A.V., Kravchenko A.Ya., Drobysheva Ye.S., Fes'kova A.A. Subclinical hypothyroidism as one of the causes of dyslipidemia. Klinicheskaya meditsina. 2015;93(1):13–17 (in Russ.).
17. Zhao M., Yang T., Chen L. 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. DOI: 10.1089/thy.2014.0219.
18. Gong Y., Ma Y., Ye Z. et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulating hepatic PCSK9 expression. Metabolism. 2017;76:32–41. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.07.006.
19. 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. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.08.021.
20. Rizos C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. Open Cardiovasc Med J. 2011;5:76–84. DOI: 10.2174/1874192401105010076.
21. Zhao T., Chen B., Zhou Y. et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. BMJ Open. 2017;7:e016053. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016053.
22. Aziz M., Kandimalla Y., Machavarapu A. et al. Effect of thyroxin treatment on carotid intima-media thickness (CIMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta-analysis of clinical trials. J Atheroscler Thromb. 2017;24:643–659. DOI: 10.5551/jat.39917.
23. Delitala A.P., Filigheddu F., Orrù M. 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. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.09.001.
24. Blum M.R., Gencer B., Adam L. 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. DOI: 10.1210/jc.2018-00279.
25. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J. et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. Arch Intern Med. 2012;172(10):811–817. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.1159.
26. Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the older population. Thyroid Res. 2019;12:2. DOI: 10.1186/s13044-019-0063-3.
27. 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. DOI: 10.4103/2230-8210.183476.
28. Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur J Endocrinol. 2014;170(6):241–252. DOI: 10.1530/eje-14-0047.
29. Teplova L.V., Yeremeyeva A.V., Baykova O.A., Suvorova N.A. Rheumatic manifestations of hypothyroidism. Sovremennaya revmatologiya. 2017;11(2):47–53 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-47-53.
30. Radu L., Groppa L., Vudu L. Musculoskeletal impairment in primary hypothyroidism. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2016;120(2):244–251. PMID: 27483700.
31. Muravyova G.V., Devlikamova F.I. Neuromuscular complications at thyroid diseases. Prakticheskaya meditsina. 2013;1(66):40–43 (in Russ.).
32. Kulagina T.I., Koryakova N.V., Rodionova O.A. et al. Severe depression and rhabdomyolysis as "masks" of primary hypothyroidism: clinical cases. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(2):186–194 (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-012.
33. Romanenkova Yu.S., Kuzminova T.I., Kyzymko M.I. Differential diagnostics of neurological deficiency in case of hypothyroidism. International Research Journal. 2017;62(8–3):143–148 (in Russ.). DOI: 10.23670/IRJ.2017.62.058.
34. Petunina N.A., Truhina L.V., Martirosyan N.S., Petunina V.V. Injury of Various Organs and Body Systems During Hypothyroidism. Effektivnaya farmakoterapiya. 2016;4:40–44 (in Russ.).
35. 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. DOI: 10.4103/2230-8210.183476.
36. Zhao T., Chen B.M., Zhao X.M., Shan Z.Y. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. Transl Psychiatry. 2018;8(1):239. DOI: 10.1038/s41398-018-0283-7.
37. Rao M., Zeng Z., Zhou F. 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. DOI: 10.1093/humupd/dmz003.
38. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M. et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. Eur J Endocrinol. 2017;176(2):253–265. DOI: 10.1530/EJE-16-0548.

39. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M. et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(3):926–935. DOI: 10.1210/jc.2017-01850.
40. Sidel'nikova V.M. Unintention of Pregnancy: A Guideт for Practicing Doctors. M.: MIA; 2010 (in Russ.).
41. Ilovaiskaya I.A. Hyperandrogenic disorders and diseases of women: differential diagnosis and therapeutic tactics. Doctor.Ru. 2018;150(6):49–55 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55.
42. Khamoshina M.B. Topical issues of hyperprolactinemia in gynecological practice. Effektivnaya farmakoterapiya. 2010;5:76–78 (in Russ.).
43. La Vignera S., Vita R., Condorelli R.A. et al. Impact of thyroid disease on testicular function. Endocrine. 2017;58(3):397–407. DOI: 10.1007/s12020-017-1303-8.
44. Krytskyi T.I., Pasiechko N.V. Correlation of hypothyroidism and androgen deficiency in men of different periods of mature age. International Journal of Endocrinology. 2018;14(1):35–39 (in Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127089.
45. Vernigorodsky V.S., Vlasenko M.V., Palamarchuk A.V. et al Therapeutic masks of hypothyroidism. International Journal of Endocrinology. 2018;14(5):503–507 (in Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688.
46. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V. Hematological disturbances in subclinical hypothyroidism and their dynamics during substitution therapy. Klinicheskaya meditsina. 2013;9:29–33 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вербовой Андрей Феликсович — *д.м.н., профессор, директор ООО «Центр «Диабет»; 443041, Россия, г. Самара, ул. Самарская, д. 165; ORCID iD 0000-0001-6123-5610.*
Долгих Юлия Александровна — *к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0001-6678-6411.*
Вербовая Нэлли Ильинична — *д.м.н., профессор, ООО «Центр «Диабет»; 443041, Россия, г. Самара, ул. Самарская, д. 165.*
Контактная информация: *Вербовой Андрей Феликсович, e-mail: andreyy.verbovoyy@rambler.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *11.08.2022.*
Поступила **после рецензирования** *05.09.2022.*
Принята в печать *28.09.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey F. Verbovoy — *Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the "Center Diabetes"; 165, Samarskaya str., Samara, 443041, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6123-5610.*
Yuliya A. Dolgikh — *C. Sc. (Med.), assistant, the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6678-6411.*
Nelly I. Verbovaya — *Dr. Sc. (Med.), Professor, "Center Diabetes"; 165, Samarskaya str., Samara, 443041, Russian Federation.*
Contact information: *Andrey F. Verbovoy, e-mail: andreyy.verbovoyy@rambler.ru.*
Financial Disclosure: *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interests**.
Received *11.08.2022.*
Revised *05.09.2022.*
Accepted *28.09.2022.*