



Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза

© Ю.А. Мануйлова*, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Первичный гипотиреоз — это одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Учитывая эффективность, хорошую переносимость, простоту титрации дозы, низкую стоимость и длительный период полувыведения, левотироксин остается препаратом первой линии для лечения гипотиреоза. Несмотря на отсутствие видимых сложностей при проведении заместительной терапии, в состоянии декомпенсации находятся от 30 до 60% пациентов во всем мире. Некомпенсированный гипотиреоз может сопровождаться такими неблагоприятными последствиями, как снижение работоспособности и настроения, ухудшение самочувствия и качества жизни, возникновение сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения ритма сердца и переломы. В представленном обзоре литературы обсуждаются наиболее частые причины неэффективности заместительной терапии гипотиреоза. Наиболее частыми причинами недостижения компенсации заболевания являются неправильный прием препарата (после еды, употребление сразу после левотироксина кофе, молока), несоблюдение условий хранения (применение по истечении срока годности, чрезмерный нагрев), недостаточная приверженность пациента лечению (пропуск приема препарата), влияние других лекарственных препаратов (препараты кальция, железа, ингибиторы протонной помпы и т.д.), заболевания желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит, целиакия), отсутствие коррекции терапии врачом, психологическое состояние пациента (депрессия, снижение когнитивных функций), смена препарата левотироксина. С учетом такого большого количества факторов, влияющих на достижение и поддержание компенсации гипотиреоза, необходимо перед коррекцией дозы выявить и по возможности устранить фактор, приведший к декомпенсации.

Ключевые слова: левотироксин, первичный гипотиреоз, неэффективность терапии, причины.

Causes of treatment failure in primary hypothyroidism

© Yulia A. Manuylova*, Tatyana B. Morgunova, Valentin V. Fadeyev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Primary hypothyroidism is one of the most common endocrine diseases. Levothyroxine is the treatment of choice due to its efficacy, good tolerance, simplicity of a dose titration, low cost and long elimination half-life. Replacement therapy for hypothyroidism is simple and convenient, but from 30 to 60% of patients are in a state of decompensation. Over- or underreplacement with L-T₄ may lead to serious adverse events such as decreased performance and mood, deterioration of health and quality of life, developing of cardiovascular diseases, cardiac arrhythmias and bone fractures. The most common reasons for failure to compensate for the disease are improper administration of the drug (after eating, drinking coffee and milk immediately after levothyroxine), non-compliance with storage conditions (use after the expiration date, excessive heat), insufficient patient adherence to treatment (skipping the drug), the effect of other medicines drugs (calcium, iron preparations, proton pump inhibitors, etc.), diseases of the gastrointestinal tract (atrophic gastritis, celiac disease). Given many factors influencing the achievement and maintenance of compensation for hypothyroidism, it is necessary to determine and, if possible, eliminate the main factor leading to decompensation before the dose adjustment.

Key words: levothyroxine, primary hypothyroidism, treatment failure, reasons.

Для лечения гипотиреоза на протяжении длительного времени используется монотерапия левотироксином (L-T₄) [1]. L-T₄, назначенный в дозе около 1,6 мкг/кг массы тела в день при манифестном гипотиреозе и в дозе 1 мкг/кг — при субклиническом, у большинства пациентов приводит к поддержанию концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в пределах референсного диапазона. Достижение эутиреоза сопровождается улучшением самочувствия и по-

вышением качества жизни пациентов. При приеме натошак всасывается около 70–80% L-T₄, что позволяет рекомендовать прием таблетированной формы за 30–40 мин (не менее) до завтрака [2]. Препарат необходимо принимать один раз в день, при этом поддерживается стабильная концентрация как общего, так и свободного Т₄ в крови. Концентрация Т₄ повышается максимально на 15% примерно через 4 ч после приема таблетированной формы L-T₄. После

назначения заместительной терапии ТТГ необходимо проконтролировать через 6–8 нед с последующей коррекцией дозы L-T₄ до достижения стабильной концентрации ТТГ, в дальнейшем возможен контроль концентрации ТТГ через 4–6 мес и далее ежегодно [1].

Подбор заместительной дозы L-T₄ в большинстве случаев достаточно прост. Также прием препарата удобен для пациентов. Однако в практике врачи сталкиваются с ситуациями, когда эутиреоз не достигается на протяжении длительного времени или развивается декомпенсация после стойкого эутиреоза. По данным разных авторов, у 30–60% пациентов концентрация ТТГ может быть вне референсного диапазона [3–6], у пациентов старше 65 лет даже чаще, причем в большинстве случаев отмечается передозировка L-T₄ [7]. Очевидно, что длительно некомпенсированный гипотиреоз ассоциирован не только со снижением работоспособности, ухудшением самочувствия и качества жизни, но в отдаленной перспективе и с риском развития ряда осложнений – сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений ритма сердца и переломов [8].

Можно выделить основные причины, приводящие к декомпенсации гипотиреоза, – это неправильный прием препарата, низкая приверженность лечению пациента, прием лекарственных препаратов и заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), влияющие на абсорбцию L-T₄, отсутствие коррекции терапии врачом, психологическое состояние пациента.

Причем в рутинной практике именно *несоблюдение правил приема* препарата и *условий его хранения* наиболее часто служит причиной декомпенсации гипотиреоза. Так, по результатам ретроспективного исследования F. Kucukler и соавт., причиной повышения содержания ТТГ в 52,7% случаев был прием L-T₄ после еды, в 30,43% – несоблюдение условий хранения препарата, в 13,4% – прием препарата L-T₄ одновременно с другими лекарственными средствами и в 2,17% случаев – прием препарата после еды на ночь [9]. Несоблюдение условий хранения – это, как правило, истечение срока годности препарата, чрезмерный нагрев препарата (например, при транспортировке или хранении в машине при поездках на дальнее расстояние) [1].

Переход пациента на прием препарата L-T₄ другого производителя также может быть причиной декомпенсации гипотиреоза. В связи с тем что различные препараты L-T₄ отличаются по биодоступности, смена препарата L-T₄ может сопровождаться изменением концентрации ТТГ [1]. Таким образом, предпочтительнее не переходить с препарата одной компании на другой, а в случае смены производителя

предупредить пациента о необходимости дополнительного контроля концентрации ТТГ примерно через 6–8 нед. Более раннее определение концентрации ТТГ чревато неадекватным изменением дозы препарата и недостижением компенсации: увеличение/уменьшение дозы L-T₄ при еще не успевшей измениться концентрации ТТГ приведет к возникновению ятрогенного тиреотоксикоза/гипотиреоза.

Одна из наиболее важных проблем в ведении пациентов с любым хроническим заболеванием – **недостаточная приверженность лечению**. Закономерно приверженность снижается при большей длительности заболевания, увеличении кратности и количества принимаемых препаратов. Так, по данным В.А. Briesacher и соавт., к концу первого года медикаментозной терапии высокий уровень приверженности (80% и более) сохранялся у 72,3% пациентов с артериальной гипертензией, у 68,4% больных с гипотиреозом, у 65,4% – с сахарным диабетом 2 типа и всего у 51,2 и 36,8% пациентов с остеопорозом и подагрой соответственно [10]. Очевидно, что достаточно низкая приверженность лечению при таких заболеваниях, как остеопороз, подагра, дислипидемия, обусловлена в значительной степени тем, что отмена препарата не приведет к быстрому ухудшению самочувствия. Закономерно ряд факторов будут способствовать приверженности пациента лечению: это меньшее число принимаемых лекарственных препаратов в день, исходно наличие симптомов гипотиреоза, поскольку, если у пациента на фоне начала приема L-T₄ уменьшились или исчезли какие-либо симптомы, его приверженность лечению будет выше. Также комплаентность пациентов в возрасте старше 60 лет выше по сравнению с более молодыми лицами.

По результатам проведенного нами ранее исследования с участием 200 пациентов с манифестным гипотиреозом, получавших L-T₄ на протяжении 1 года и более, концентрация ТТГ вне референсного диапазона была выявлена у 42% больных. Из их числа у 16% пациентов содержание ТТГ было снижено, у 26% – повышено (в том числе у 8,5% – более 10 мЕд/л). Со всеми пациентами была проведена беседа о принципах диагностики и лечения гипотиреоза, скорректирована доза L-T₄, если это требовалось. В 29,8% случаев пациенты неправильно принимали препарат L-T₄ (во время или после еды, одновременно с другими лекарственными средствами), в 10,7% случаев причиной декомпенсации гипотиреоза служил отказ от приема L-T₄ или самостоятельное изменение пациентом дозы и в 16,5% – отсутствие коррекции дозы L-T₄ врачом, несмотря на ранее выявленную декомпенсацию гипотиреоза. Следует отметить, что в 32,3% случаев нам не удалось выявить

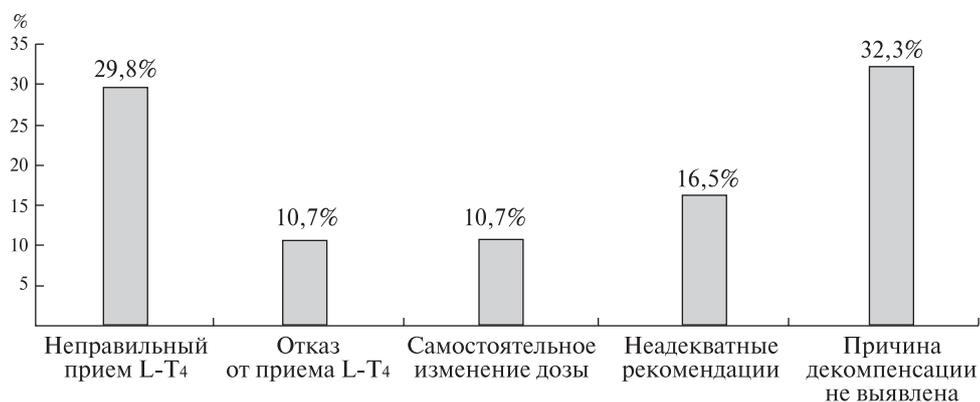


Рис. 1. Причины декомпенсации гипотиреоза (в %).

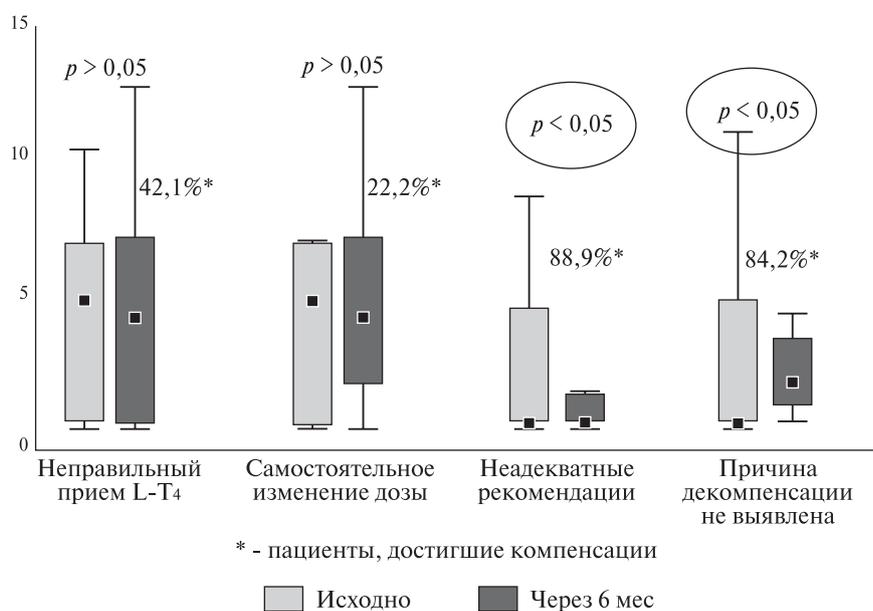


Рис. 2. Динамика концентрации ТТГ через 6 мес в группах с исходно некомпенсированным гипотиреозом (в %).

какой-либо фактор, который мог привести к декомпенсации заболевания (рис. 1).

При повторном обследовании через 6 мес концентрация ТТГ была вне референсного диапазона в 24,3% случаев. В тех ситуациях, когда пациентам требовалась коррекция дозы L-T₄, эутиреоз был достигнут у 88,8% через 6 мес. Не было значимой динамики концентрации ТТГ в тех подгруппах пациентов, где причиной декомпенсации служило несоблюдение рекомендаций врача, неправильный прием L-T₄ или самостоятельное изменение дозы (рис. 2).

Таким образом, нередко причиной недостижения компенсации гипотиреоза служит сознательный отказ пациента от приема препарата, несоблюдение режима и дозировки препарата. Несмотря на обуче-

ние пациента, во многих случаях не удается достичь эутиреоза. В том случае, если был установлен какой-либо объективный фактор, приведший к декомпенсации гипотиреоза (например, пациенту был назначен препарат, влияющий на абсорбцию L-T₄, смена производителя L-T₄), устранение этого фактора будет способствовать компенсации гипотиреоза [11].

Следует обращать внимание пациента на **необходимость приема L-T₄ каждый день**. Суточная доза L-T₄ – это около 14% от суммарной дозы препарата, принимаемой в неделю. Период полужизни таблетированной формы L-T₄ длительный (7 дней), и пропуск препарата даже несколько раз в месяц будет приводить к изменению концентрации ТТГ. Как один из возможных подходов к повышению привере-

Таблица. Нутриенты, пищевые продукты и препараты: где они препятствуют абсорбции тироксина

Желудок	Желудок/кишечник	Кишечник
Ингибиторы протонной помпы Цитрат кальция Ацетат кальция Карбонат кальция	Гидроксид алюминия Молоко Папайя	Сульфат железа Клетчатка Сок грейпфрута Кофе Фосфатбиндеры Соя Блокаторы β -адренорецепторов Трициклические антидепрессанты Секвестранты желчных кислот Пиколинат хрома

женности обсуждается перевод на прием всей дозы L-T₄ один раз в неделю [1]. Вместе с тем существует опасность декомпенсации гипотиреоза, поскольку пропуск недельной дозы может привести к значимому повышению концентрации ТТГ.

Если для пациента неприемлем прием L-T₄ утром натощак, то в качестве альтернативного варианта можно рассмотреть прием препарата в вечернее время, не менее чем через 3 ч после еды. В работе, проведенной N. Volk и соавт., пациенты были рандомизированы на две группы: первая принимала L-T₄ утром и плацебо вечером, а вторая – плацебо перед завтраком и L-T₄ вечером. Длительность терапии составила 12 нед. Концентрация ТТГ была в среднем на 1,25 мЕд/л выше при приеме L-T₄ перед завтраком по сравнению с вечерним приемом препарата, что не отразилось на показателях липидного спектра или артериального давления [12]. Однако надо отметить, что в ситуации низкой приверженности пациента лечению перенос времени приема препарата скорее всего не будет способствовать достижению компенсации.

Достаточно существенное влияние на качество компенсации гипотиреоза может оказать **прием ряда лекарственных препаратов**. Среди препаратов, которые могут повлиять на потребность в L-T₄, можно выделить:

- препараты, которые повышают содержание тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ): эстрогены, тамоксифен, клофибрат;
- препараты, снижающие содержание ТСГ: андрогены, большие дозы глюкокортикоидов.

Прием этих препаратов может привести к повышению или снижению потребности в L-T₄ соответственно. Следует отметить, что при использовании трансдермальных форм эстрогенов и андрогенов не отмечено значимого влияния на содержание ТТГ, поскольку при их применении нет первого прохождения препарата через печень;

- препараты, воздействующие на активность дейодиназы, – ингибиторы тирозинкиназы, которые ускоряют дейодирование трийодтиронина в реверсивный трийодтиронин за счет активации D₃, что может привести к увеличению потребности в L-T₄ у пациентов с гипотиреозом;

- достаточно выраженное влияние на содержание ТТГ и тиреоидных гормонов могут оказать препараты, влияющие на абсорбцию тироксина (таблица) [13].

Наиболее часто мы сталкиваемся с назначением препаратов кальция, железа и гидроксида алюминия, которые могут существенно воздействовать на динамику концентрации ТТГ. В одной из работ при одновременном приеме сульфата железа в дозе 300 мг и L-T₄ через 12 нед было отмечено повышение концентрации ТТГ с 1,6 до 5,5 мЕд/л. Безусловно, в данном случае речь шла об одновременном приеме. При соблюдении минимального рекомендуемого интервала, составляющего 4 ч, выраженной динамики не наблюдается. Сходные результаты были получены и при изучении влияния одновременного приема препаратов кальция и L-T₄: в данную работу были включены пациенты с компенсированным гипотиреозом и им был назначен карбонат кальция 1200 мг утром одновременно с тироксином. При добавлении кальция отмечалось значимое повышение концентрации ТТГ. После отмены кальция содержание ТТГ восстанавливалось до исходного. Причем у 20% пациентов концентрация ТТГ поднялась выше верхней границы референсного диапазона. У взрослых все соли кальция (карбонат, цитрат, ацетат) снижают абсорбцию L-T₄ на 20%. Комплексные препараты (поливитамины), в состав которых входят соли кальция и железа, могут повлиять на абсорбцию L-T₄ при одновременном приеме [14].

Если пациенту с гипотиреозом для достижения компенсации требуется назначение дозы L-T₄ значительно больше расчетной, то причиной этого может

быть патология ЖКТ. К таким заболеваниям относятся гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит, целиакия. Иногда у пациентов с гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, и с атрофическим гастритом потребность в L-T₄ может быть выше таковой у пациентов без заболеваний ЖКТ на 20–30% [15].

Целиакия – это нарушение пищеварения, вызванное повреждением ворсинок тонкой кишки пищевыми продуктами, в состав которых входят глютен (клейковина) и близкие к нему белки злаков (авенин, гордеин). По данным разных авторов, целиакия достаточно часто встречается у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями. Распространенность целиакии при гипотиреозе, развившемся в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, составляет от 2 до 5%, тогда как распространенность гипотиреоза у пациентов с целиакией может достигать 30%. Поскольку при целиакии нарушения развиваются преимущественно в тонком кишечнике и проксимальном отделе подвздошной кишки, то у пациентов, получающих L-T₄, это может привести к нарушению его абсорбции. В ряде ретроспективных исследований было показано, что у пациентов с целиакией выше потребность в L-T₄, однако при соблюдении безглютеновой диеты потребность существенно снижается. Кроме того, значимое повышение потребности может возникнуть при сочетании факторов: например, назначении пациентам с целиакией препаратов кальция [16–18].

Недостижение стойкой компенсации гипотиреоза в ряде случаев может быть обусловлено снижением когнитивных функций. При гипотиреозе достаточно часто наблюдаются замедление мышления и речи, снижение памяти, внимания и концентрации, психомоторных функций, а также апатия [19, 20], что может быть причиной нерегулярного приема препарата. Кроме снижения памяти повышенное содержание ТТГ сопровождается снижением настроения [21, 22], большей частотой и выраженностью тревоги и депрессии: симптомы депрессии выявляются примерно у 50% пациентов с некомпенсированным гипотиреозом, в то время как клиническая депрессия встречается в 40% случаев манифестного гипотиреоза [23]. В исследовании М.Р. Rahshan и соавт. была показана большая выраженность тревоги ($p < 0,001$) и депрессии ($p = 0,004$) у пациентов с некомпенсированным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой [24]. Однако выявлена и обратная связь: у пациентов с депрессией (без нарушения функции щитовидной железы) чаще выявляется повышение титра антител к ткани щитовидной железы по сравнению с общей популяцией (20 vs 5–10% соответственно) [25, 26]. В связи с чем некоторые исследователи предположили наличие воспа-

лительного и дегенеративного компонента в этиологии депрессии, а также вероятность уменьшения проявления симптомов депрессии на фоне заместительной терапии тироксином у пациентов с манифестным гипотиреозом. Была показана прямая корреляция между концентрацией фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и выраженностью симптомов депрессии и обратная – между уровнем ФНО- α и шкалой социального здоровья (опросник качества жизни SF-36). На фоне заместительной терапии тироксином у пациентов с гипотиреозом отмечено снижение показателей ФНО- α , интерлейкинов 6, 12, 1, что приводило к улучшению показателей качества жизни. В исследовании P.S. Tayde и соавт. умеренная депрессия выявлена у 57% пациентов с гипотиреозом, на фоне терапии тироксином через 6 мес отмечена ремиссия депрессии у 42% пациентов, а также улучшение качества жизни по шкалам физического, психического и социального здоровья [20].

Следовательно, низкая комплаентность пациентов может быть объяснена и объективными причинами. Повышенные уровни депрессии и тревожности, а также снижение качества жизни и апатия сопровождаются отсутствием желания и мотивации выполнять рекомендации врача. Нерегулярный прием тироксина приводит к недостижению компенсации заболевания и усугубляет депрессивные расстройства, таким образом, возникает “порочный круг”.

Заключение

Поскольку в клинической практике, несмотря на простоту заместительной терапии первичного гипотиреоза, врачи нередко сталкиваются с ситуацией, когда концентрация ТТГ выходит за пределы референсного диапазона, то прежде всего в такой ситуации стоит обсудить с пациентом возможные объективные причины: **несоблюдение правил приема** L-T₄ и условий его хранения (истечение срока годности препарата, воздействие высоких и низких температур); **смену препарата L-T₄ за истекший период; приверженность лечению** (т.е. регулярность и правильность приема препарата – ежедневно, минимум за 30 мин до еды, запивая водой, отдельно от приема других препаратов); **были ли выявлены заболевания и/или, возможно, назначен постоянный прием лекарственных препаратов** в последнее время (возможно, начало приема препаратов кальция или железа, биодобавок, ингибиторов протонной помпы, заместительная терапия половыми гормонами). При подозрении на наличие у пациента депрессии, а также в ситуации осознанного отказа пациента от заместительной терапии L-T₄ решить вопрос о целесообразности консультации психиатра.

При назначении пациенту заместительной терапии L-T₄ основные рекомендации для пациента: необходим ежедневный прием препарата L-T₄ в рекомендованной дозе утром, натощак (не менее чем за 30–40 мин до еды), запивая достаточным количеством воды. При пропуске препарата возможен прием в этот же день позже обычного времени или на следующий в прежней дозе. При назначении длительного приема препаратов кальция, железа, ингибиторов протонной помпы, половых гормонов, а также при наступлении и планировании беременности пациентам следует обратиться к лечащему врачу для возможной коррекции дозы L-T₄. Важным условием поддержания эутиреоза служит также правильное хранение препарата L-T₄: при комнатной температуре, не допуская воздействия слишком высоких и низких температур.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Мануйлова Ю.А. — сбор и обработка материалов, написание текста; Моргунова Т.Б. — сбор и обработка материалов, редактирование текста; Фадеев В.В. — финальное редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

Список литературы [References]

- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>.
- Hays MT, Nielsen KR. Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses. *Thyroid*. 1994;4(1):55-64. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1994.4.55>.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(4):526. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>.
- Fade JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34(1):77-84. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1991.tb01739.x>.
- Leese GP, Jung RT, Scott A, et al. Long term follow-up of treated hyperthyroid and hypothyroid patients. *Health Bull (Edinb)*. 1993;51(3):177-183.
- Diez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(5):M315-320. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/57.5.m315>.
- Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, et al. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1342-1345. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1696>.
- Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):186-193. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1625>.
- Kucukler FK, Akbaba G, Arduc A, et al. Evaluation of the common mistakes made by patients in the use of Levothyroxine. *Eur J Intern Med*. 2014;25(9):e107-108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.09.002>.
- Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*. 2008;28(4):437-443. doi: <https://doi.org/10.1592/phco.28.4.437>.
- Мануйлова Ю.А. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2009. [Manuylova YA. Mediko-sotsial'nye aspekty zamestitel'noi terapii gipotireoza: faktory, vliyayushchie na kachestvo kompensatsii [dissertation]. Moscow, 2009. (In Russ.)]
- Bolk N, Visser TJ, Nijman J, et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med*. 2010;170(22):1996-2003. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.436>.
- Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev*. 2019;40(1):118-136. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00168>.
- Singh N. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*. 2000;283(21):2822. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.283.21.2822>.
- Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1787-1795. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043903>.
- Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, et al. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):E419-422. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1851>.
- Collins D, Wilcox R, Nathan M, Zubarik R. Celiac disease and hypothyroidism. *Am J Med*. 2012;125(3):278-282. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.003>.
- Csako G, McGriff NJ, Rotman-Pikielny P, et al. Exaggerated levothyroxine malabsorption due to calcium carbonate supplementation in gastrointestinal disorders. *Ann Pharmacother*. 2001;35(12):1578-1583. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1A031>.
- Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):377-383. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000089>.

20. Tayde PS, Bhagwat NM, Sharma P, et al. Hypothyroidism and depression: are cytokines the link? *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(6):886-892. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_265_17.
21. Khemka D, Ali JA, Koch CA. Primary hypothyroidism associated with acute mania: case series and literature review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119(8):513-517. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1277137>.
22. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44(1):21-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2006.02.001>.
23. Cleare AJ, McGregor A, O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol.* 1995;43(6):713-719. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb00540.x>.
24. Rakhshan MP, Ghanbari AB, Rahimi AM, Mostafavi IB. A comparison between the quality of life and mental health of patients with hypothyroidism and normal people referred to Motahari Clinic of Shiraz University of Medical Sciences. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2017;5(1):30-37.
25. Carroll BJ. Psychoneuroendocrinology: the scientific basis of clinical practice. Edited by O.M. Wolkowitz and A.J. Rothschild. (Pp. 606; \$73.95; ISBN 0-88048-857-3 pb.) American Psychiatric Publishing, Inc.: Arlington, Virginia, 2003. *Psychol Med.* 2004;34(7):1359-1360. doi: <https://doi.org/10.1017/s0033291704213678>.
26. Nemeroff CB, Simon JS, Haggerty JJ, Jr, Evans DL. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry.* 1985;142(7):840-843. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.142.7.840>.

Информация об авторах [Authors info]

*Мануйлова Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры [Yulia A. Manuylova, MD, PhD]; адрес: 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7210-1853>; e-mail: juliakolish@yahoo.com

Моргунова Татьяна Борисовна, к.м.н. [Tatyana B. Morgunova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1500-1586>; eLibrary SPIN: 3705-8599; e-mail: tanmorgun@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

Как цитировать [To cite this article]

Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2019. — Т.15. — №1. — С. 12-18. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10163>

Manuylova YA, Morgunova TB, Fadeyev VV. Causes of treatment failure in primary hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology.* 2019;15(1):12-18. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10163>

Рукопись получена: 02.04.2019. Рукопись одобрена: 12.05.2019. Опубликовано online: 26.06.2019.

Received: 02.04.2019.

Accepted: 12.05.2019.

Published online: 26.06.2019.