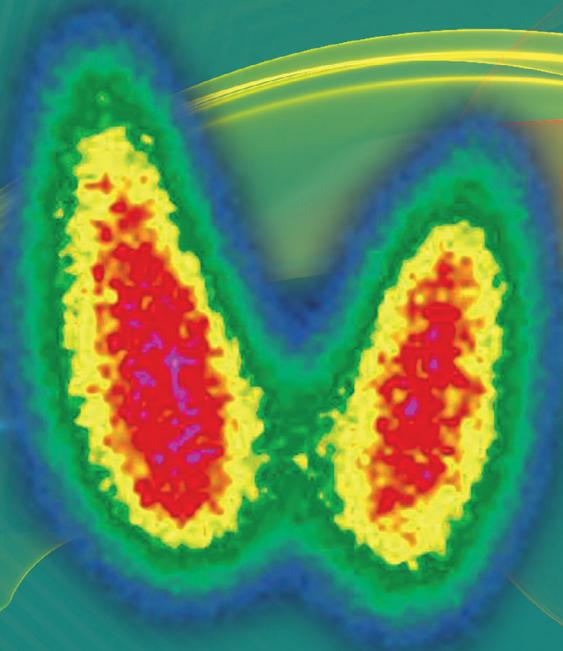


Научно-практический медицинский журнал

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ



Clinical and
experimental
thyroidology

TOM 18
2022
№4



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

«КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ»:

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Клиническая и экспериментальная тиреология

Том 18, №4 Октябрь-Декабрь 2022

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2021

0,898

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: Россия, 117292, Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: <https://www.cet-endojournals.ru/>

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 18.07.2023 г.
Подписано в печать 07.08.2023 г.
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-61848
от 18.05.2015

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий, в которых
должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ

МОРГУНОВА Т.Б.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва)
БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва)
ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва)
ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., профессор (Нью-Йорк, США)
ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., профессор (С.-Петербург)
ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
КАНДРОП В.И., д.м.н., профессор (Москва)
МАЛИЕВСКИЙ О.А., д.м.н., профессор (Уфа)
ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва)
ПОЛЯКОВ В.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва)
СВИРИДЕНКО Н.Ю., д.м.н., профессор (Москва)
ТАРАНУШЕНКО Т.Е., д.м.н., профессор (Красноярск)
ТРОШИНА Е.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

**«CLINICAL AND EXPERIMENTAL
THYROIDOLOGY»:**

Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2021

0.898

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ulianova str., 117292,
Moscow, Russia

E-mail: ket@endojournals.ru

WEB: <https://www.cet-endojournals.ru/>

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Clinical and Experimental Thyroidology

Vol. 18 Issue 4 October-December 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

MEL'NICHENKO G.A.,

MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

FADEYEV V.V.,

MD, PhD, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

MORGUNOVA T.B., MD, PhD

EDITORIAL BOARD

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD (Moscow, Russia)

BELTSEVICH D.G., MD, PhD (Moscow, Russia)

VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERASIMOV G.A., MD, PhD (New-York, USA)

GRINEVA E.N., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

DEDOV I.I., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

KANDROR V.I., MD, PhD (Moscow, Russia)

MALIYEVSKIY O.A., MD, PhD (Ufa, Russia)

PETERKOVA V.A., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

PETUNINA N.A., MD, PhD (Moscow, Russia)

RUMYANTSEV P.O., MD, PhD (Moscow, Russia)

POLYAKOV V.G., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

SVIRIDENKO N.YU., MD, PhD (Moscow, Russia)

TARANUSHENKO T.E., MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

TROSHINA E.A., MD, PhD, Corresponding member of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

НАУЧНЫЙ ОБЗОР		REVIEW
---------------	--	--------

Е.А. Колпакова, А.А. Вознесенская, Н.В. Фролкова,
Е.А. Трошина
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ЛЕВОТИРОКСИНА НАТРИЯ.
ЕСТЬ ЛИ МЕСТО НОВОМУ В ЛЕЧЕНИИ ГИПОТИРЕОЗА?**

4

Kolpakova E.A., Voznesenskaya A.A., Frolkova N.V.,
Troshina E.A.
**DRUG FORMS OF LEVOTHYROXINE. IS THERE ROOM FOR
INNOVATION IN HYPOTHYROIDISM TREATMENT?**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
--------------------	--	-------------

Т.Ю. Демидова, А.С. Кочина, Х.Х. Иброхимов,
А.П. Халилаева
**КОМПРЕССИОННЫЙ СИНДРОМ ПРИ ГИГАНТСКОМ
ЭУТИРЕОИДНОМ ЗОБЕ**

14

Demidova T.Y., Kochina A.S., Ibrokhimov K.K.,
Khalilaeva A.P.
COMPRESSION SYNDROME IN GIANT EUTHYROID GOITER

В.В. Титова, Т.Ю. Демидова, И.С. Чернышева
**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОДОСТРОГО
ТИРЕОИДИТА В ЭПОХУ ПАНДЕМИИ COVID-19**

20

Titova V.V., Demidova T.Y., Chernysheva I.S.
**DIFFICULTIES IN DIAGNOSING SUBACUTE THYROIDITIS
DURING COVID-19 PANDEMIC**

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
---------------------	--	-----------

**ПРЕСС-РЕЛИЗ С КОНГРЕССА ОБЩЕСТВА
ЭНДОКРИНОЛОГИИ ENDO 2022**

23

**PRESS RELEASE FROM THE ENDOCRINE SOCIETY ENDO
2022 ANNUAL CONFERENCE**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ЛЕВОТИРОКСИНА НАТРИЯ. ЕСТЬ ЛИ МЕСТО НОВОМУ В ЛЕЧЕНИИ ГИПОТИРЕОЗА?



© Е.А. Колпакова*, А.А. Вознесенская, Н.В. Фролкина, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Левотироксин натрия широко применяется во всем мире для лечения заболеваний, сопровождающихся сниженной функцией щитовидной железы. Несмотря на хорошо известные особенности фармакокинетики и фармакодинамики левотироксина натрия, не всем пациентам, принимающим его в таблетированной форме, удается достичь индивидуальных целей лечения. Среди основных причин неэффективности терапии — неудобный режим приема препарата с необходимостью выдерживать временные интервалы перед едой и приемом других лекарственных средств, а также целый ряд желудочно-кишечных заболеваний, влияющих на биодоступность левотироксина натрия. Данное обстоятельство способствовало появлению исследований, направленных на поиск новых лекарственных форм левотироксина, обладающих большими преимуществами с точки зрения достижения клинического эффекта в сравнении с таблетированной формой. В настоящем обзоре приведены последние данные об использовании новых лекарственных форм левотироксина. Необходимо дальнейшее проведение крупных клинических испытаний для более обоснованного и широкого использования новых лекарственных форм левотироксина в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: левотироксин натрия; первичный гипотиреоз; вторичный гипотиреоз; хронический аутоиммунный тиреоидит; лекарственные формы.

DRUG FORMS OF LEVOTHYROXINE. IS THERE ROOM FOR INNOVATION IN HYPOTHYROIDISM TREATMENT?

© Evgeniya A. Kolpakova*, Anastasia A. Voznesenskaya, Nadezhda V. Frolkova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Levothyroxine steadily maintains its position as the «gold standard» in the treatment of hypothyroidism. Despite the possibility of step-by-step tableted dose titration of levothyroxine, the results of many studies reliably point to the fact that a significant number of patients do not reach the target level of thyroid hormone. One of the main reasons for the therapy ineffectiveness is the inconvenience of levothyroxine sodium regimen for many patients, associated with the need to observe certain time intervals before meals and other medications. The above-mentioned factors have stimulated a number of studies aimed at developing new dosage forms with significant advantages in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. The review provides the latest data on the new dosage forms of levothyroxine. Further large-scale clinical trials are needed for a more reasonable and widespread use of new dosage forms of levothyroxine in clinical practice.

KEYWORDS: levothyroxine; primary hypothyroidism; secondary hypothyroidism; chronic autoimmune thyroiditis; dosage forms.

ВВЕДЕНИЕ

Левотироксин натрия неуклонно сохраняет свою позицию в качестве «золотого стандарта» в лечении заболеваний, сопровождающихся гипофункцией щитовидной железы (ЩЖ) [1]. Несмотря на возможность пошаговой титрации дозы таблетированной формы левотироксина, результаты многих исследований достоверно указывают на тот факт, что значительное количество пациентов не достигают целевого уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [2]. Одной из основных причин неэффективности терапии является неудобство режима приема левотироксина натрия для многих пациентов, связанного с необходимостью соблюдения определенных временных интервалов до приема пищи и других лекарственных

препаратов (ЛП). Более того, наличие желудочно-кишечных заболеваний дополнительно препятствует достижению оптимальной биодоступности левотироксина [3]. Вышеупомянутые факторы послужили стимулом для проведения ряда исследований, направленных на разработку новых лекарственных форм, обладающих значительными преимуществами в фармакокинетики и фармакодинамике ЛП.

ТАБЛЕТИРОВАННАЯ ФОРМА ЛЕВОТИРОКСИНА

Гипотиреоз является одним из наиболее распространенных состояний, с которым сталкиваются эндокринологи в своей практике. Большинство случаев гипотиреоза относятся к субклиническому или манифестному

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



первичному гипотиреозу, возникающему в результате хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ) или лечения радиоактивным йодом, хирургического вмешательства при диффузном зобе, узловым зобом или раке ЩЖ [4]. Вторичный гипотиреоз встречается значительно реже, возникает вследствие недостаточной продукции ТТГ без наличия первичной патологии ЩЖ. Этот тип гипотиреоза может быть обусловлен масс-эффектом опухоли в гипоталамо-гипофизарной области или возникнуть после хирургического или лучевого воздействия на данную область. Тем не менее, независимо от типа гипотиреоза, будь то первичный или вторичный, левотироксин натрия является препаратом выбора.

До середины прошлого столетия лечение гипотиреоза подразумевало назначение пациентам экстрактов ЩЖ животных, содержащих тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). В этих препаратах практически невозможно было точно дозировать содержание тиреоидных гормонов, что не обеспечивало достижение стойкого эутиреоза [5]. Интересно отметить, что в некоторых странах до сих пор продолжается использование препаратов ЩЖ свиного происхождения в качестве лекарственной терапии [6].

Настоящим прорывом в лечении пациентов с гипотиреозом стало открытие препарата левотироксина (L-тироксин, L-T4) R. Harington в 1927 г. [7], а затем синтез его натриевой соли в 1950 г. [8]. Современный синтезированный ЛП представляет собой натриевую соль левоизомера Т4 (L-T4), идентичного естественно вырабатываемому ЩЖ гормону человека, и на протяжении многих десятилетий выпускается в виде таблеток для приема внутрь [9]. В состав таблетированных ЛП L-T4 (в виде натриевой соли) обычно включаются различные вспомогательные вещества, такие как целлюлоза, крахмал, тальк, цитрат натрия и лактоза [10].

Следует отметить, что широкое использование L-T4 началось только спустя 30 лет, в середине 1980-х гг., когда было установлено, что монотерапия данным ЛП более безопасна и эффективна по сравнению с комбинированным применением препаратов Т4/Т3 свиного происхождения [11]. С тех пор L-T4 зарекомендовал себя как препарат первой линии в лечении гипотиреоза и в настоящее время является одним из наиболее часто назначаемых ЛП в мире [12].

L-T4, представленный в форме пероральных таблеток, всасывается в тонком кишечнике, преимущественно в его сегментах — двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке, в меньшей степени — в желудке [13]. Биодоступность левотироксина снижается при совместном приеме с пищей и определенными ЛП, а степень абсорбции непосредственно зависит от pH-среды желудка, а также состояния слизистой оболочки кишечника [14]. Несмотря на кажущуюся высокую растворимость L-T4 в водных растворителях, гормон содержит остаток аланина, который замедляет его всасывание в просвете кишечника [15]. У людей с нормальной функцией ЩЖ максимальная концентрация данного ЛП в крови достигается примерно через 2 ч после приема, в то время как у лиц с гипотиреозом это время приближено к 3 ч [15]. Концентрация L-T4 в сыворотке крови остается высокой от 2 до 6 ч после перорального приема [15]. L-T4 имеет медленный процесс выведения из организма, с оцениваемым периодом полувыведения около 6–7 дней [9].

Индивидуальная суточная потребность в L-T4 зависит от безжировой массы тела пациента, а также терапевтических целей, таких как заместительная терапия или супрессивная терапия высокодифференцированного рака ЩЖ [16]. Следует отметить, что терапевтический диапазон L-T4 является узким, следовательно, даже небольшое изменение дозы может привести к недостаточной эффективности или передозировке ЛП [4].

Несмотря на тщательно изученные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики L-T4 и обширный клинический опыт его использования, значительное количество пациентов не достигают целевых лабораторных показателей и не наблюдают клинического улучшения при приеме таблетированной формы L-T4 [3]. В течение длительного времени основной причиной неэффективности терапии L-T4 считалась низкая приверженность пациентов к лечению, в том числе с пропусками или отказом от приема ЛП, однако, согласно исследованиям, этот фактор имеет место у 13–17% пациентов [17]. Однако главной причиной неэффективности L-T4 является ненадлежащее соблюдение пациентами режима приема ЛП, который включает обязательный прием натощак с интервалом до приема пищи и других ЛП. Исследования M.T. Hauss и соавт. [18] показали, что перорально принимаемый L-T4 часто не всасывается полностью в тонкой кишке, что связано с воздействием желудочного сока на таблетку [19]. Поэтому при назначении L-T4 рекомендуется принимать препарат натощак до завтрака не менее чем за 30 минут, согласно российским клиническим рекомендациям, и не менее чем за 60 минут — согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций тиреологов [20].

Решающая роль кислого pH желудка в биодоступности L-T4 установлена как *in vitro*, так и *in vivo* [20], и в исследованиях было показано, что потребность в большей дозе ЛП наблюдается у пациентов с постоянным приемом ингибиторов протонной помпы, носительством *Helicobacter pylori* или атрофией слизистой желудка [21]. Препараты, содержащие кальций и алюминий, а также сульфат железа, трициклические антидепрессанты, β -адреноблокаторы, ципрофлоксацин, симетикон, сульфат, ралоксифен, орлистат также препятствуют всасыванию L-T4 вследствие влияния на pH желудка [10]. Помимо этого, некоторые продукты питания (молоко, соевые бобы, грейпфрутовый сок, клетчатка, папайя, кофе) способны адсорбировать L-T4 в просвете кишечника или препятствовать нормальному функционированию кишечных транспортеров L-T4 в кровь [10]. Целиакия, гастропарез и ряд инфекционных и воспалительных заболеваний кишечника являются одними из наиболее распространенных причин неэффективности терапии L-T4 [22]. Кроме того, исследования показывают, что определенные штаммы кишечной микробиоты могут влиять на процессы энтерогапатической рециркуляции тиреоидных гормонов, что потенциально может оказывать влияние на фармакокинетику L-T4 [3].

Анализируя вышеизложенное, становится очевидным, что существует множество ограничений при использовании таблетированной формы L-T4, что препятствует достижению желаемого терапевтического эффекта у многих пациентов. Данная проблема особенно

актуальна в свете высокой распространенности желудочно-кишечных патологий. Поэтому в последние годы все больше внимания уделяется исследованиям, направленным на поиск и разработку новых лекарственных форм L-T4, которые могут преодолеть многие ограничения, связанные с приемом таблетированного L-T4.

НОВЫЕ ФОРМЫ ЛЕВОТИРОКСИНА

К настоящему времени уже разработаны и внедрены в клиническую практику новые лекарственные формы L-T4. Например, раствор L-T4 или желатиновые капсулы для перорального применения давно используются в некоторых странах, а целый ряд других возможных форм ЛП находится в процессе разработки, усовершенствования и клинической апробации: препараты твердых липидных наночастиц для перорального применения, препараты для внутримышечного, подкожного, трансдермального, интраназального и ректального введения, а также системы медленного высвобождения левотироксина в виде полимерных гидрогелей. В обзоре приводятся актуальные данные, имеющиеся к настоящему времени, относительно каждой из упомянутых лекарственных форм L-T4.

1. Раствор левотироксина для перорального применения.

Жидкая форма L-T4 доступна как в каплях, так и в виде ампул с раствором для перорального применения. В данной лекарственной форме L-T4 растворен в этаноле и глицерине [3]. Одним из основных преимуществ жидкой формы L-T4 является возможность приема ЛП пациентами, которым может быть затруднительно глотание таблеток, например детям, пожилым, а также пациентам, находящимся на энтеральном питании [9]. Исследования применения данной формы ЛП у детей с врожденным гипотиреозом показали, что жидкая форма L-T4 является безопасной альтернативой таблетированной форме и обеспечивает более быстрое достижение целевого уровня ТТГ благодаря лучшей усвояемости [23]. Однако в данной группе пациентов был отмечен более высокий процент новорожденных с ятрогенным тиреотоксикозом, поэтому требуется более осторожная титрация дозы жидкой формы L-T4 [23, 24]. Среднее время достижения максимальных концентраций жидкого L-T4 в крови меньше, чем у таблеток и желатиновых капсул (см. ниже) (1,96 ч против 2,25 ч и 2,38 ч соответственно) [25].

Одним из значимых преимуществ жидкой формы L-T4 является отсутствие необходимости соблюдения временных интервалов между приемом L-T4 и пищей, а также другими ЛП. В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного С. Cappelli и соавт., включавшего 77 пациентов, показана возможность приема жидкой формы L-T4 независимо от приемов пищи [26]. Далее полученные результаты были успешно подтверждены аналогичными исследованиями на более крупных выборках пациентов [27, 28]. Исследования подтвердили возможность одновременного приема жидкой формы L-T4 и ингибиторов протонной помпы, препаратов кальция и железа, алюминия/магния, альгината натрия и севеламера [29–31].

Известно, что различные желудочно-кишечные расстройства снижают эффективность таблетированного L-T4 [32]. Жидкая форма L-T4 демонстрирует более высокую эффективность в различных клинических ситуациях. Например, она доказала свою эффективность у 28 пациентов с *Helicobacter pylori* [33], у 5 — с атрофическим гастритом [34], у 5 — с непереносимостью лактозы [35], у 2 — с циррозом печени [36] и у одного пациента с лямблиозом [32]. Преимущества данной формы перед таблетированной были продемонстрированы и у 22 пациентов, перенесших различные виды бариатрических операций [37]. Также была продемонстрирована эффективность жидких форм L-T4 у пациентов с гипотиреозом и различными сопутствующими патологиями, такими как врожденный гипотиреоз и 21-трисомия, целиакия и болезнь Аддисона, а также мальабсорбция [38–41].

Популяционное исследование с участием 55 000 человек, принимающих L-T4, продемонстрировало значительное снижение количества повторных исследований уровня ТТГ в ходе лечения после перехода с таблеток на жидкую форму препарата, особенно в группе пациентов, принимающих L-T4 совместно с ЛП, потенциально нарушающими всасывание L-T4 [42]. Кроме того, в проведенном ретроспективном исследовании, включающем беременных женщин с гипотиреозом, было обнаружено, что при применении жидкой формы L-T4 коррекция дозы требовалась реже, чем при использовании таблетированной [43].

Среди многочисленных преимуществ жидких форм L-T4 следует также отметить, что современная жидкая форма L-T4 содержит только активное вещество, глицерин и воду, что значительно снижает риск возникновения аллергических реакций или непереносимости вспомогательных веществ у пациентов [20]. Исходя из анализа анкетирования, субъективное улучшение качества жизни отмечалось в группе пациентов, перешедших на прием жидкой формы L-T4 [44–46]. В частности, 54 пациента, которым была выполнена тиреоидэктомия по поводу дифференцированного рака ЩЖ, отмечали улучшение общего самочувствия при переходе на жидкую форму L-T4 в сравнении с классической таблетированной [47].

Однако, несмотря на перечисленные преимущества использования пероральных растворов L-T4, следует отметить, что применение данной формы также сопровождается определенными ограничениями, такими как небольшой срок годности и потенциальный риск передозировки ЛП [48].

2. Желатиновые капсулы левотироксина для перорального применения.

Желатиновая капсула L-T4 представляет собой раствор, содержащий L-T4, воду и глицерин, помещенный в желатиновую оболочку, которая служит для защиты активного вещества от деградации [3]. Исследования подтвердили биоэквивалентность желатиновой капсулы L-T4 и таблетки L-тироксина [3]. Однако было доказано, что желатиновая форма L-T4 лучше растворяется по сравнению с таблетированной формой, даже при различных значениях pH среды, что, аналогично жидкой форме, позволяет нивелировать зависимость приема ЛП от приемов пищи [45, 49, 50]. Другое исследование показало, что, в отличие от таблетированной формы L-T4,

одновременный прием кофе не оказывает влияния на абсорбцию мягких гелевых капсул [51]. Исследование, проведенное M.G. Santaguida и соавт., доказало эффективность желатиновых капсул L-T4 у пациентов с различными желудочно-кишечными заболеваниями [52]. В двух случаях [53, 54], описывающих пациентов с сахарным диабетом 1 типа с гастропарезом, прием желатиновых капсул помог преодолеть гипотиреоз, рефрактерный к приему таблетированного L-T4 из-за замедленного опорожнения желудка.

В исследовании V. Di Donna и соавт. [55] изучалась суточная потребность в L-тироксине у 103 пациентов, перенесших тиреоидэктомию, при приеме желатиновой капсулы и таблетки. Суточная потребность в тироксине была одинаковой при использовании обеих форм, но у пациентов, получавших желатиновые капсулы, значения ТТГ в сыворотке были на 30% ниже по сравнению с пациентами, получавшими таблетированную форму L-T4. Авторы подчеркнули возможное преимущество желатиновых капсул T4 среди пациентов, для которых требуется более узкая терапевтическая цель ТТГ, например, у перенесших лечение по поводу дифференцированного рака ЩЖ или беременных с гипотиреозом. У пациентов с вторичным гипотиреозом было показано, что прием желатиновых капсул L-T4 был эффективнее в достижении целевых уровней свободного T4 по сравнению с таблетированными формами [56]. Ретроспективный анализ, проведенный на 99 случайно отобранных пациентах с гипотиреозом (включая 24 пациента с сопутствующими желудочно-кишечными заболеваниями), которые перешли с таблеток на желатиновые капсулы, показал, что, несмотря на отсутствие значимого изменения уровня ТТГ, почти две трети пациентов сообщили об улучшении общего самочувствия и качества жизни. Кроме того, они отметили снижение необходимости коррекции дозы после перехода на капсулы [57].

Отдельный интерес представляет исследование, в котором сравнивалась эффективность приема трех разных форм левотироксина: жидкой, таблетированной и в виде капсул у пациентов с гипотиреозом [25]. В исследовании приняли участие 46 пациентов, разделенных на две группы: одна группа не принимала ЛП, влияющие на абсорбцию L-T4, в то время как другая группа принимала такие ЛП. Результаты показали, что жидкая форма и мягкие гелевые капсулы L-T4 обеспечивали более высокую биодоступность по сравнению с таблетированной формой. Целевые уровни ТТГ были достигнуты в 97,4% (при приеме жидкой формы), 95,9% (при приеме капсул) и 64,4% случаев (при приеме таблетированных форм). При одновременном приеме ЛП, влияющих на абсорбцию L-T4, уровни ТТГ были значимо выше, чем у пациентов, не принимавших такие ЛП [25].

3. Твердые наночастицы левотироксина для перорального применения.

Новым и нестандартным подходом к лекарственной форме L-T4 являются твердые липидные наночастицы, разработанные для постепенного и длительного высвобождения ЛП при пероральном приеме в заданном временном интервале [58].

Твердые липидные наночастицы активно изучаются последние два десятилетия в качестве относительно но-

вой системы доставки лекарств [59, 60]. Твердые липидные наночастицы обладают рядом уникальных свойств, включая высокую биосовместимость и гидрофобность, что делает их эффективным средством для доставки гидрофобных препаратов в организм [61].

Некоторые исследования фокусируются на улучшении стабильности твердых липидных наночастиц в жидкостях организма путем покрытия частиц гидрофильными полимерами, такими как полиэтиленгликоль (ПЭГ). В одном из таких исследований была описана технология изготовления твердых липидных наночастиц, покрытых стеаратом ПЭГ 100 (PEG 100-S) и содержащих L-T4 (лево-нагруженные наночастицы, покрытые ПЭГ 100-S), с использованием метода микроэмульгирования [58]. Основным преимуществом данного исследования является изменение поверхности наночастиц для увеличения их всасывания в кишечнике и снижения захвата наночастиц иммунной системой в результате частичной нейтрализации сильного отрицательного или положительного заряда на поверхности наноносителя. Поверхностные модификации наночастиц путем покрытия гидрофильным полимером, т.е. ПЭГ, приводят к увеличению гидрофильности наночастиц, что ведет к ускорению их транспорта через слизистую оболочку и делает потенциально доступными интраназальный, пероральный и субконъюнктивальный пути введения [58].

Однако применение ЛП, включая L-T4, в виде липидных наночастиц было изучено только *in vitro*, и требуется дальнейшее исследование для оценки их эффективности и безопасности в реальных условиях.

4. Внутривенное введение левотироксина.

На данный момент внутривенная форма L-T4 доступна в виде раствора, который поставляется во флаконах объемом 100, 200 и 500 мкг. Единственным зарегистрированным состоянием, при котором одобрено применение внутривенной терапии L-T4, является лечение микседематозной комы [62]. Кроме того, это может быть актуально для пациентов, которые не могут принимать L-T4 перорально, в частности для пациентов, находящихся на энтеральном питании.

На данный момент не проводилось исследований, которые бы оценивали относительную биодоступность L-T4 при пероральном и внутривенном введении. Однако известно, что при внутривенном введении 100% левотироксина натрия попадает непосредственно в кровоток организма. Необходимо отметить, что стоимость данной формы ЛП является важным фактором, ограничивающим использование внутривенного L-T4 в медицинских учреждениях. С целью оптимизации лечения были предложены варианты внутривенного введения L-T4 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели. Это предложение основано на идее, что более редкое введение может быть достаточно для поддержания необходимого уровня тиреоидных гормонов в организме.

Y. Nakano и соавт. [63] описали клинический случай женщины с гипотиреозом и низкой комплаентностью к лечению таблетированной формой, получавшей 300 мкг внутривенного L-T4 еженедельно более 1 года. Ее сывороточный уровень ТТГ со временем нормализовался, и симптомы гипотиреоза также были устранены. В результате пациентка была переведена на еженедельный

пероральный прием L-T4 с дозой 700 мкг 1 раз в неделю, что позволило поддерживать целевые значения ТТГ [63].

5. Внутримышечный путь введения левотироксина.

Внутримышечное введение L-T4 также успешно применяется в некоторых случаях рефрактерности к терапии таблетированной формой. В 2018 г. был опубликован клинический случай женщины с рефрактерным послеоперационным гипотиреозом. Уровень ТТГ нормализовался при применении 500 мкг L-T4 внутримышечно 2 раза в неделю [64].

M.D.L.A. Garayalde Gamboa и соавт. использовали несколько иную схему лечения 55-летнего пациента, у которого развился послеоперационный гипотиреоз в исходе тотальной тиреоидэктомии по поводу фолликулярного варианта папиллярного рака ЩЖ [65]. Хороший контроль гипотиреоза у данного пациента в течение длительного времени достигался на дозе 2,14 мкг/кг/сут таблетки L-T4 перорально до тех пор, пока у него не развилась кишечная непроходимость, после чего уровень ТТГ превысил 100 мМЕ/л. Пациент был переведен на внутримышечные инъекции L-T4 в режиме 600 мкг в неделю, назначаемых в 2 приема [65], на фоне чего достигался оптимальный уровень ТТГ.

6. Подкожное введение левотироксина.

Исследования, проводимые S. Kashanian и соавт., сосредоточены на разработке специальных пористых пленок с использованием кремния. Эти пористые пленки предназначены для создания систем доставки подкожных форм L-T4 с контролируемым высвобождением препарата в течение продолжительного периода времени, а именно до 60 дней [66].

Материалы из пористого кремния обладают рядом перспективных свойств, которые делают их привлекательными для использования в системах доставки ЛП *in vivo*. Во-первых, пористый кремний обладает высокой биосовместимостью, что означает, что он не вызывает токсичных или нежелательных эффектов при взаимодействии с тканями. Это важно для безопасности и эффективности систем доставки ЛП. Во-вторых, пористый кремний обладает свойством саморезорбции в организме, что означает, что он может постепенно разлагаться и растворяться внутри тканей без необходимости хирургического удаления. Кроме того, пористый кремний имеет высокую площадь поверхности, что позволяет эффективно удерживать и контролировать высвобождение лекарственного вещества из кремниевых пленок, что особенно важно для доставки препаратов с контролируемым высвобождением. Путем настройки структуры пор, размеров пор и других параметров пленок можно достичь нужных характеристик доставки, включая скорость и продолжительность высвобождения лекарственного вещества [66]. Однако исследование данной методики осуществлялось в условиях *in vitro*, что требует проведения дальнейших научных испытаний.

7. Инъекционные гидрогели.

В последние десятилетия все большую популярность получили биоразлагаемые гидрогели в качестве инновационных систем доставки ЛП [15]. Эти гидрогели имеют

в составе высокое содержание воды и представляют собой гидрофобные материалы, способные реагировать на различные механические, химические, биологические стимулы. Благодаря своей высокой пористости и способности удерживать воду гидрогели могут эффективно включать в себя и последовательно высвобождать крупные гидрофильные соединения, такие как пептидные препараты.

Именно эти особенности гидрогелей заинтересовали ученых, которые активно исследуют возможности в разработке систем медленной доставки лекарственных веществ, включая применение гидрогелей для контролируемого высвобождения L-T4 из гидрогель-депо. Одним из важных преимуществ гидрогелей является то, что их использование не требует хирургического вмешательства для введения в организм. Они могут быть инъецированы в организм в жидкой форме и затем, под воздействием определенных условий, таких как изменение температуры или взаимодействие с водой и другими факторами, превращаться в прочные гидрогель-структуры [15].

Первые системы доставки, основанные на полимолочно-гликолевой кислоте (PLGA) и органическом растворителе N-метилпирролидоне (NMP), при инъекционном введении жидкого полимера приводят к образованию твердого полимерного имплантата в результате его взаимодействия с водой [67]. Однако эти системы доставки имеют определенные ограничения. В частности, они характеризуются высокой скоростью первоначального высвобождения ЛП в системный кровоток (от 15 до 80% препарата высвобождаются из полимера в первые 24 часа), что может вызвать проблемы, такие как местные воспалительные реакции или даже системный токсический эффект, связанный с высвобождением растворителя NMP [68].

Относительно недавно были разработаны биополимеры, содержащие не только полимолочно-гликолевую кислоту (PLGA) и NMP, но и полимолочную кислоту (PLA), полиэтиленгликоль (PEG), формирующие комплексы «триблока» PLGA-PEG-PLGA, а также PLA-PEG-PLA. Было отмечено, что образование водородной связи PEG с NMP, а также способность «триблоков» образовывать преципитаты в ответ не только на взаимодействие с водой, но и на температурное воздействие (немедленное гелеобразование при 37 °C предотвращает быструю диффузию растворителя и быстрое высвобождение лекарственного препарата в среду) [15].

В одном из исследований в условиях *in vitro* сравнивалось использование двух инъекционных, биоразлагаемых и биосовместимых триблоков сополимеров (PLA-PEG-PLA и PLGA-PEG-PLGA). Установлено, что оба типа триблока сополимеров превращаются в гелевое состояние при температуре тела (37°C). Эти гели обеспечивают медленное и последовательное высвобождение L-T4, которое происходит равномерно в течение 1 мес. Интересно отметить, что высвобождение препарата происходит по линейной схеме, начиная с низкого начального уровня и постепенно увеличиваясь со временем. Важно отметить, что эти полимеры являются биоразлагаемыми и биосовместимыми, что означает их способность распадаться и взаимодействовать с живыми клетками организма без негативных побочных эффектов.

Более того, исследования показали, что эти полимеры не обладают токсичностью для клеток человека, в частности для фибробластов кожи L929. После полного высвобождения лекарства эти полимеры деградировали в жидкостях организма и не требовали хирургического вмешательства для их удаления. Триблок PLGA-PEG-PLGA обеспечивал более высокое начальное высвобождение лекарственного средства, чем PLA-PEG-PLA, что обусловлено большей гидрофильностью PLGA-PEG-PLGA в сравнении с PLA-PEG-PLA [15].

Таким образом, данные результаты подтверждают потенциал этих биоразлагаемых и биосовместимых полимеров в качестве перспективных систем доставки L-T4, обеспечивая длительное и стабильное высвобождение препарата без негативного влияния на организм человека. Эти полимерные системы представляют значимый прогресс в разработке эффективных методов лечения гипотиреоза и могут иметь широкое применение в медицинской практике.

8. Трансдермальные формы.

В последние годы проводились исследования, направленные на разработку трансдермальных пленок, содержащих мицеллы L-T4, с целью обеспечить его проникновение сквозь кожу [69]. В исследовании, проведенном А. Azarbaújani и его коллегами, были разработаны мембраны из нановолокон, полученных из поливинилового спирта и поли-N-изопропилакриламида, с целью создания накожных патчей, содержащих L-T4 [70]. Однако, несмотря на перспективность подхода, данные накожные патчи до сих пор не получили широкого распространения и не применялись в клинической практике. Они требуют дополнительной клинической апробации для оценки их эффективности, безопасности и оптимальных дозировок.

9. Клизмы и суппозитории.

Кроме уже рассмотренных форм, возможно использование ректального введения L-T4 в виде клизм или суппозиториев. Ректальные клизмы и суппозитории L-T4 представляют альтернативные формы ЛП, которые могут быть использованы у пациентов, у которых возникают трудности с пероральным приемом ЛП или у которых имеются структурные аномалии в области тонкой кишки или, например, у младенцев в отсутствие внутривенных форм L-T4 [71, 72]. Описан клинический случай 53-летнего пациента с гипотиреозом (ТТГ 73,6 мЕД/л) и обструкцией выходного отдела желудка вследствие рака желудка [73]. Поскольку не было доступной формы внутривенного введения L-T4, были созданы ректальные клизмы, содержащие 300 мкг L-T4 в 500 мл изотонического раствора. Постепенно доза L-T4 в составе раствора была увеличена до 2000 мкг L-T4 в день, что привело к снижению уровня ТТГ.

10. Интраназальные формы.

В настоящее время активно идут исследования по разработке интраназальных форм L-T4. Этот интерес обусловлен заболеванием, связанным с активирующими мутациями в гене *MCT8* (*SLC16A2*), кодирующем транспортер тиреоидных гормонов. У пациентов с данной мутацией развивается синдром Аллана–Херндона–Дадли,

характеризующийся периферическим тиреотоксикозом и гипотиреозом головного мозга. Установлено, что мутации в гене *MCT8*, отвечающем за перенос тиреоидных гормонов в головном мозге, вызывают серьезные дефекты развития нервной системы. Классическая пероральная терапия гипотиреоза с использованием таблетированной формы L-T4 не способна улучшить состояние пациентов из-за нарушения транспорта тиреоидных гормонов через мозговые барьеры. В связи с этим исследуются возможности использования интраназальных форм ЛП у пациентов с этим редким синдромом [74].

Однако эффективность интраназального применения L-T4 в настоящее время не подтверждена. Возможно, в будущем стоит рассмотреть альтернативные лекарственные формы, такие как липидные эмульсии или липидные наноэмульсии, чтобы улучшить транспорт препарата в мозг при интраназальном применении [74].

БЕЗОПАСНОСТЬ НОВЫХ ФОРМ

В данном разделе представлена оценка безопасности применения нетрадиционных лекарственных форм L-T4. Особое внимание уделено проблеме, связанной с использованием жидкой формы L-T4 и потенциальным риском длительного воздействия этанола, используемого в качестве вспомогательного вещества. Однако известно, что 1 мл жидкой формы L-T4, включающей 100 мкг L-T4, содержит всего 243 мг этанола, что ниже безопасного предела алкоголя в 4 раза [24]. Кроме того, несколько исследований, проведенных в отношении использования жидкой формы L-T4 во время беременности и лактации, не обнаружили негативного воздействия на развитие плода [75].

Безопасность желатиновых капсул L-T4 вызывает сомнения на основе только лишь одной публикации, где описывается случай развития стоматита после смены лекарственной формы у 44-летней пациентки с гипотиреозом в исходе ХАИТ [76]. Ранее пациентка не испытывала подобных проблем, и она не принимала другие ЛП, которые могли быть связаны с этими симптомами. Лечение желатиновыми капсулами L-T4 было прекращено, и стоматит самопроизвольно регрессировал в течение нескольких дней. В литературе не было найдено других сообщений о подобных нежелательных явлениях, связанных с применением желатиновых капсул L-T4 [76].

Во Франции проведено сравнительное когортное исследование безопасности таблетированной и новых лекарственных форм L-T4. Изучены отчеты о нежелательных побочных явлениях, а общее количество полученных отчетов составило 295 для таблетированной формы и 42 775 для новых лекарственных форм L-T4. По результатам исследования, подтвержденным медицинской документацией, было выявлено 149 случаев (таблетированная форма) и 5503 случая (новые формы) нежелательных явлений. Нежелательные явления, наблюдаемые при использовании новых лекарственных форм L-T4, в основном соответствовали ранее известным для таблетированного L-T4. Общая частота нежелательных явлений была сопоставима между обеими группами (разница составляла от 1,8% до 4,1%). Большинство нежелательных явлений как в группе пациентов, принимавших таблетированную форму L-T4, так и в группе, получавшей новые

лекарственные формы, были характеризованы как нежелательные (65,8 и 78,7% соответственно). Таким образом, несмотря на меньшее количество сообщений о нежелательных явлениях, более серьезные побочные эффекты возникали чаще именно у пациентов, принимавших таблетированный L-T4.

Однако, учитывая неравное количество отчетов и высокую степень субъективности в отчетах о нежелательных явлениях без официального медицинского подтверждения, необходимо провести обширные организованные исследования, которые смогут дать ответ на вопрос о полной сопоставимости профилей безопасности таблетированной формы и новых форм L-T4 [77].

ВСЕ ЛИ ТАК ОДНОЗНАЧНО?

Вопреки возрастающему количеству исследований, посвященных новым формам L-T4 и их убедительному превосходству над таблетированной формой, имеются некоторые общие недостатки в существующих данных. В настоящее время доступные публикации в основном ограничиваются описанием серий клинических случаев, а количество крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых ослепленных неинтервенционных исследований ограничено. Часто в этих исследованиях/клинических случаях рассматриваются пациенты с самыми сложными случаями, с анамнезом продолжительной неуспешной титрации таблетированного L-T4 [3,78].

Более того, в большинстве исследований игнорируется влияние объема ЩЖ и остаточной функции ЩЖ, а также естественное течение ХАИТ. Вопросы, связанные с факторами абсорбции L-T4, в основном ограничиваются учетом заболеваний желудка и лекарственных взаимодействий, и лишь незначительное количество исследований также включает заболевания кишечника в свои данные [78]. Важно отметить, что в сравнительных исследованиях между новыми формами L-T4 и таблетированной формой нельзя исключить фактор более высокой комплаентности пациентов при приеме новых форм. Возможно, современные формы L-T4 обладают характеристиками, способствующими более точному и регулярному соблюдению режима приема. Такой фактор может значительно повлиять на полученные результаты в исследованиях [78]. В настоящее время существует ограниченное количество данных о применении новых форм L-T4 в особых популяционных группах, таких как дети, пожилые люди и пациенты, получающие энтеральное питание. Эти группы пациентов могут иметь свои особенности, которые должны быть учтены при выборе оптимального варианта лечения [78]. Доступность новых форм L-T4 может быть ограничена в разных странах. В настоящее время таблетированная форма L-T4 остается наиболее распространенной и широкодоступной формой ЛП. Внедрение новых форм требует проведения дополнительных исследований, регистрации и регулирования со стороны медицинских и фармацевтических органов. Кроме того, экономические аспекты также могут оказывать влияние на доступность новых форм ЛП [3, 78].

Указанные факторы вносят вклад в формирование предпосылок для улучшения последующих исследова-

ний новых форм L-T4 и для поиска ответов на многие вопросы. Усовершенствование дизайна исследований, включение различных популяций пациентов, более длительное наблюдение, анализ влияния на качество жизни — все это может способствовать расширению нашего понимания и оптимизации применения новых форм ЛП. Необходимо уделять большее внимание стандартизации и однородности дизайна исследований, чтобы обеспечить более точные и сопоставимые результаты. Также следует стремиться к мультицентровым исследованиям, чтобы охватить различные регионы и популяции пациентов, что может потребовать сотрудничества различных стран и организаций для обмена опытом, а также обеспечения производства и поставок новых форм L-T4 во всем мире.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдается значительное количество случаев, когда классическая терапия гипотиреоза таблетированными формами L-T4 неэффективна. В ситуациях, когда стандартная терапия не приносит ожидаемых результатов, первоочередными задачами являются исключение факторов, препятствующих нормальной абсорбции ЛП, а также максимальная оптимизация режима приема L-T4.

В современных исследованиях заметную перспективу набирают новые формы L-T4, представляющие альтернативу традиционной таблетированной форме. Эти инновационные формы имеют ряд преимуществ в фармакокинетике и фармакодинамике, включая улучшенную биодоступность. В результате новые формы ЛП могут обеспечить более эффективное и персонализированное лечение пациентов с гипотиреозом.

Внедрение новых форм L-T4 в рутинную практику пока ограничено вследствие отсутствия достаточного количества убедительных данных, подтверждающих их эффективность, эквивалентность таблетированной форме и безопасность. Кроме того, недоступность новых форм во многих странах также является значительным препятствием. Тем не менее имеющиеся исследования продемонстрировали многообещающие результаты. Дальнейшее проведение крупных клинических испытаний и расширение доступности новых форм L-T4 необходимы для более обоснованного и широкого использования новых лекарственных форм ЛП в клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021300097-0 «Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики».

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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>
- Eligar V, Taylor PN, Okosieme OE, et al. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann Clin Biochem*. 2016;53(4):421-433. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563216642255>
- Virili C, Trimboli P, Centanni M. Novel thyroxine formulations: a further step toward precision medicine. *Endocrine*. 2019;66(1):87-94. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02049-x>
- Castellana M, Castellana C, Giovannella L, Trimboli P. Prevalence of gastrointestinal disorders having an impact on tablet levothyroxine absorption: should this formulation still be considered as the first-line therapy? *Endocrine*. 2020;67(2):281-290. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02185-4>
- Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Заместительная терапия гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов — один гормон или два? // *Проблемы Эндокринологии*. — 2005. — Т. 51. — №1. — С. 53-56. [Morgunova TB, Fadeyev VV. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroid hormonal drugs: one or two hormones? *Problems of Endocrinology*. 2005;51(1):53-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200551153-56>
- Bertoncini CW, Palacios MJ, Fritz MC, et al. Levothyroxine bioequivalence study and its narrow therapeutic index: comparative bioavailability results between two formulations available in Latin America. *Adv Ther*. 2023;40(4):1644-1654. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02352-6>
- Charles BY, Harington R, Barger G. The constitution and synthesis of thyroxine. *Nature*. 1927;120(3013):170. doi: <https://doi.org/10.1038/120170a0>
- Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine*. 2017;55(1):6-18. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1199-8>
- Tanguay M, Girard J, Scarsi C, et al. Pharmacokinetics and Comparative Bioavailability of a Levothyroxine Sodium Oral Solution and Soft Capsule. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(4):521-528. doi: <https://doi.org/10.1002/cpdd.608>
- Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev*. 2018;40(1):118-136. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00168>
- Mateo RCI, Hennessey JV. Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience. *Endocrine*. 2019;66(1):10-17. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02006-8>
- Soiza RL, Donaldson AIC, Myint PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines*. 2018;9(6):259-261. doi: <https://doi.org/10.1177/https>
- Hays MT. Thyroid hormone and the gut. *Endocr Res*. 1988;14(2-3):203-224. doi: <https://doi.org/10.3109/07435808809032986>
- Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M, et al. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2007;13(4):345-349. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.13.4.345>
- Movaffagh J, Hadizadeh F, Khodaverdi E, et al. Preparation and in vitro evaluation of injectable formulations of levothyroxine sodium using in situ forming hydrogel temperature-responsive systems based on PLA-PEG-PLA and PLGA-PEG-PLGA triblock copolymers. *Iran J Basic Med Sci*. 2022;25(3):341-351. doi: <https://doi.org/10.22038/ijbms.2022.62576.13842>
- Santini F, Pinchera A, Marsili A, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):124-127. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1306>
- Cappelli C, Castello R, Marini F, et al. Adherence to levothyroxine treatment among patients with hypothyroidism: A northeastern Italian survey. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;(9):1-5. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00699>
- Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid*. 1991;1(3):241-248. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1991.1.241>
- McLeod JG. Clinical and experimental neurology. *Med J Aust*. 1984;140(7):437-437. doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1984.tb108124.x>
- Ruchala M, Bossowski A, Brzózka MM, et al. Liquid levothyroxine improves thyroid control in patients with different hypothyroidism aetiology and variable adherence — case series and review. *Endokrynol Pol*. 2022;73(5):893-902. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0078>
- 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>
- Jojima T, Shinzawa T, Ohira E, et al. Switching from the tablet to the powder formulation of levothyroxine corrects severe hypothyroidism in a patient with lactose intolerance. *Endocr J*. 2022;69(8):941-945. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0656>
- Cassio A, Monti S, Rizzello A, et al. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2013;162(6):1264-1269.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.070>
- Stagi S, Municchi G, Ferrari M, Wasniewska MG. An overview on different l-thyroxine (l-t4) formulations and factors potentially influencing the treatment of congenital hypothyroidism during the first 3 years of life. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13):1-19. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.859487>
- Yue C, Scarsi C, Ducharme M. Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms. *Arzneimittelforschung*. 2012;62(12):631-636. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329951>
- Cappelli C, Pirola I, Daffini L, et al. A double-blind placebo-controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: Results of the TICO study. *Thyroid*. 2016;26(2):197-202. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0422>
- Pirola I, Gandossi E, Brancato D, et al. TSH evaluation in hypothyroid patients assuming liquid levothyroxine at breakfast or 30 min before breakfast. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(11):1301-1306. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0867-3>
- Ducharme M, Scarsi C, Bettazzi E, Mautone G, Lewis Y, Celi FS. A Novel Levothyroxine Solution Results in Similar Bioavailability Whether Taken 30 or Just 15 Minutes before a High-Fat High-Calorie Meal. *Thyroid*. 2022;32(8):897-904. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0604>
- Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4481-4486. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2684>
- Benvenga S, Di Bari F, Vita R. Undertreated hypothyroidism due to calcium or iron supplementation corrected by oral liquid levothyroxine. *Endocrine*. 2017;56(1):138-145. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1244-2>
- Vita R, Di Bari F, Benvenga S. Oral liquid levothyroxine solves the problem of tablet levothyroxine malabsorption due to concomitant intake of multiple drugs. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(4):467-472. doi: <https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1290604>
- Tortora A, La Sala D, Vitale M. Switch from tablet levothyroxine to oral solution resolved reduced absorption by intestinal parasitosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2019;2019(12):631-636. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-19-0026>
- Ribichini D, Fiorini G, Repaci A, et al. Tablet and oral liquid L-thyroxine formulation in the treatment of naïve hypothyroid patients with *Helicobacter pylori* infection. *Endocrine*. 2017;57(3):394-401. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1167-3>
- Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Antonelli A. Reversible normalisation of serum TSH levels in patients with autoimmune atrophic gastritis who received L-T4 in tablet form after switching to an oral liquid formulation: A case series. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0439-y>
- Fallahi P, Ferrari SM, Marchi S, et al. Patients with lactose intolerance absorb liquid levothyroxine better than tablet levothyroxine. *Endocrine*. 2017;57(1):175-178. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1090-7>
- Benvenga S, Capodicasa G, Perelli S, et al. Increased requirement of replacement doses of levothyroxine caused by liver cirrhosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;(9):1-5. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00150>
- Hommel C, Delgrange E. Resistance to levothyroxine in a bariatric surgery patient: an indication for liquid formulation? *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med*. 2017;72(1):72-75. doi: <https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1196861>

38. Bornikowska K, Gietka-Czernel M, Raczkiwicz D, et al. Improvements in quality of life and thyroid parameters in hypothyroid patients on ethanol-free formula of liquid levothyroxine therapy in comparison to tablet LT4 form: An observational study. *J Clin Med*. 2021;10(22):5233. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10225233>
39. Henderson BB. Levothyroxine sodium oral solution normalizes thyroid function in a patient with hashimoto's disease, gastritis, diabetic gastroparesis, and small intestinal bacterial overgrowth (Sibo). *Int Med Case Rep J*. 2021;14(22):627-632. doi: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S326481>
40. Virili C, Giovanella L, Fallahi P, et al. Levothyroxine therapy: Changes of TSH levels by switching patients from tablet to liquid formulation. A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;(9):1-6. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00010>
41. Laurent I, Tang S, Astère M, et al. Liquid L-thyroxine versus tablet L-thyroxine in patients on L-thyroxine replacement or suppressive therapy: a meta-analysis. *Endocrine*. 2018;61(1):28-35. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1574-8>
42. Ferrara R, lentile V, Arcoraci V, et al. Treatment pattern and frequency of serum TSH measurement in users of different levothyroxine formulations: a population-based study during the years 2009–2015. *Endocrine*. 2017;58(1):143-152. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1242-4>
43. Cappelli C, Negro R, Pirola I, et al. Levothyroxine liquid solution versus tablet form for replacement treatment in pregnant women. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(4):290-292. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1113518>
44. Guglielmi R, Grimaldi F, Negro R, et al. Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid patients. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2018;18(3):235-240. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530318666180125155348>
45. Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, et al. Thyroid Hormone Profile in Patients Ingesting Soft Gel Capsule or Liquid Levothyroxine Formulations with Breakfast. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/9043450>
46. Peirce C, Ippolito S, Lanas A, et al. Treatment of refractory and severe hypothyroidism with sublingual levothyroxine in liquid formulation. *Endocrine*. 2018;60(1):193-196. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1367-5>
47. Giusti M, Mortara L, Machello N, et al. Utility of a liquid formulation of levothyroxine in differentiated thyroid cancer patients. *Drug Res (Stuttg)*. 2014;65(6):332-336. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1384535>
48. Kaur N, Suryanarayanan R. Levothyroxine sodium pentahydrate tablets — formulation considerations. *J Pharm Sci*. 2021;110(12):3743-3756. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.006>
49. Pabla D, Akhlaghi F, Zia H. A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;72(1):105-110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.10.008>
50. Trimboli P, Scappaticcio L, De Bellis A, et al. Different formulations of levothyroxine for treating hypothyroidism: A real-life study. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4524759>
51. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenega S. A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. *Endocrine*. 2013;43(1):154-160. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9772-2>
52. Santaguada MG, Virili C, Duca SC Del, et al. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. *Endocrine*. 2015;49(1):51-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0476-7>
53. Kim PJ, Sachmechi I. Levothyroxine malabsorption induced by diabetic gastroparesis exacerbated during pregnancies: Effect of intramuscular levothyroxine injections and levothyroxine soft gel capsules. *AAE Clin Case Reports*. 2015;1(1):e73-e78. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14051.CR>
54. Reardon DP, Yoo PS. Levothyroxine tablet malabsorption associated with gastroparesis corrected with gelatin capsule formulation. *Case Rep Endocrinol*. 2016;2016(1):1-3. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/1316724>
55. Di Donna V, Paragliola RM, de Waure C, et al. Is levothyroxine requirement the same for tablet and soft gel formulations? *Endocrine*. 2018;59(2):458-460. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1311-8>
56. Benvenega S, Capodicasa G, Perelli S. L-Thyroxine in an oral liquid or softgel formulation ensures more normal serum levels of free T4 in patients with central hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8(1):e73-e78. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00321>
57. Ernst FR, Sandulli W, Elmor R, et al. Retrospective study of patients switched from tablet formulations to a gel cap formulation of levothyroxine: Results of the CONTROL switch study. *Drugs RD*. 2017;17(1):103-115. doi: <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0150-z>
58. Kashanian S, Rostami E. PEG-stearate coated solid lipid nanoparticles as levothyroxine carriers for oral administration. *J Nanoparticle Res*. 2014;16(3):2293. doi: <https://doi.org/10.1007/s11051-014-2293-6>
59. Parhi R, Suresh P. Production of solid lipid nanoparticles-drug loading and release mechanism. *J Chem Pharmaceutical Res*. 2010;2(1):211-227.
60. Üner M, Yener G. Importance of solid lipid nanoparticles (SLN) in various administration routes and future perspective. *Int J Nanomedicine*. 2007;2(3):289-300.
61. Cavalli R, Gasco MR, Chetoni P, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) as ocular delivery system for tobramycin. *Int J Pharm*. 2002;238(1-2):241-245. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00080-7)
62. FDA [Internet]. Levothyroxine sodium for injection; 2011 [cited 24.07.2023]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202231s000lbl.pdf
63. Nakano Y, Hashimoto K, Ohkiba N, et al. A case of refractory hypothyroidism due to poor compliance treated with the weekly intravenous and oral levothyroxine administration. *Case Rep Endocrinol*. 2019;2019:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/5986014>
64. Peynirci H, Taskiran B, Erturk E, et al. Is parenteral levothyroxine therapy safe in intractable hypothyroidism? *J Natl Med Assoc*. 2018;110(3):245-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2017.05.007>
65. Garayalde Gamboa MDLÁ, Saban M, Curriá MI. Treatment with intramuscular levothyroxine in refractory hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2019;8(6):319-323. doi: <https://doi.org/10.1159/000503324>
66. Kashanian S, Rostami E, Harding FJ, et al. Controlled delivery of levothyroxine using porous silicon as a drug nanocontainer. *Aust J Chem*. 2016;69(2):204-211. doi: <https://doi.org/10.1071/CH15315>
67. Kamali H, Khodaverdi E, Hadzadeh F, et al. An in-situ forming implant formulation of naltrexone with minimum initial burst release using mixture of PLGA copolymers and ethyl heptanoate as an additive: In-vitro, ex-vivo, and in-vivo release evaluation. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2018;47:95-105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.06.027>
68. Mashayekhi R, Mobedi H, Najafi J, Enayati M. In-vitro/In-vivo comparison of leuprolide acetate release from an in-situ forming plga system. *DARU J Pharm Sci*. 2013;21(1):57. doi: <https://doi.org/10.1186/2008-2231-21-57>
69. Padula C, Nicoli S, Santi P. Innovative formulations for the delivery of levothyroxine to the skin. *Int J Pharm*. 2009;372(1-2):12-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jipharm.2008.12.028>
70. Azarbayjani AF, Venugopal JR, Ramakrishna S, et al. Smart polymeric nanofibers for topical delivery of levothyroxine. *J Pharm Pharm Sci*. 2010;13(3):400-410. doi: <https://doi.org/10.18433/j3ts3g>
71. Ybarra M, Dos Santos TJ, Pinheiro CTC, et al. Rectal levothyroxine for the treatment of hypothyroidism: A case study. *Pediatrics*. 2018;142(2):e20173317. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3317>
72. Kashiwagura Y, Uchida S, Tanaka S, et al. Clinical efficacy and pharmacokinetics of levothyroxine suppository in patients with hypothyroidism. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(4):666-670. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00998>
73. Obeidat KA, Saadeh NA, As'ad A, Bakkar S. Successful management of hypothyroidism in gastric outlet obstruction using levothyroxine rectal enemas: A case report. *Am J Case Rep*. 2018;19(1):903-905. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.909437>
74. Grijota-Martínez C, Báñez-López S, Ausó E, et al. Intranasal delivery of thyroid hormones in MCT8 deficiency. *PLoS One*. 2020;15(7):1-14. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236113>
75. Flores-Huerta S, Hernández-Montes H, Argote RM, Villalpando S. Effects of ethanol consumption during pregnancy and lactation on the outcome and postnatal growth of the offspring. *Ann Nutr Metab*. 1992;36(3):121-128. doi: <https://doi.org/10.1159/000177706>
76. Messina E, Ferrà F, Cannavò S. Oral mucositis induced by treatment with soft gel formulation of levothyroxine. *Endocrine*. 2018;59(1):226-227. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1312-7>
77. Lehnert H, Castello-Bridoux C, Channaiah B, et al. Comparison of safety profiles of the new and old formulations of levothyroxine in a first global introduction in France. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(12):908-917. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1302-9343>
78. Nagy EV, Perros P, Papini E, et al. New formulations of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: trick or treat? *Thyroid*. 2021;31(2):193-201. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0515>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Колпакова Евгения Александровна [Evgenia A. Kolpakova, MD]**; адрес: 117292, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: Dmitry Ulyanov street 11, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2283-8958>; eLibrary SPIN: 5040-8628; e-mail: kolpakova.ev@mail.ru

Вознесенская Анастасия Александровна [Anastasia A. Voznesenskaya, MD],

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8838-8908>; e-mail: voznastya1997@yandex.ru

Фролкова Надежда Викторовна [Nadezhda V. Frolkova, MD], ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6204-4231>;

e-mail: nadya.frolkova@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [**Ekaterina A. Troshina, MD, PhD**, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 14.07.2023. Рукопись одобрена: 15.07.2023.

Received: 14.07.2023. Accepted: 15.07.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Колпакова Е.А., Вознесенская А.А., Фролкова Н.В., Трошина Е.А. Лекарственные формы левотироксина натрия. Есть ли место новому в лечении гипотиреоза? // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2022. — Т. 18. — № 4. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12759>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kolpakova EA, Voznesenskaya AA, Frolkova NV, Troshina EA. Drug forms of levothyroxine. Is there room for innovation in hypothyroidism treatment? *Clinical and experimental thyroidology*. 2022;18(4):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12759>

КОМПРЕССИОННЫЙ СИНДРОМ ПРИ ГИГАНТСКОМ ЭУТИРЕОИДНОМ ЗОБЕ



© Т.Ю. Демидова, А.С. Кочина*, Х.Х. Иброхимов, А.П. Халилаева

ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

С учетом широкого распространения йодного дефицита, диффузный и диффузно-узловой эутиреоидный зоб является актуальной проблемой. Зоб крупных размеров нуждается в освещении с позиции как возможных осложнений для пациента, включающих снижение качества жизни и компрессионный синдром, так и сложности хирургического лечения, принимая во внимание техническую сложность операции и высокую вероятность развития интраоперационных и отдаленных осложнений. В статье описан клинический случай пациента, поступившего в отделение эндокринологии с диагнозом «диффузно-узловой зоб 2 степени» для обследования с жалобами на огромное деформирующее контуры шеи образование, затрудненное дыхание при ходьбе и во время сна. Из анамнеза известно, что пациент наблюдается около 10 лет у эндокринолога по поводу узлового зоба. Пациенту было неоднократно предложено оперативное лечение, от которого он категорически отказывался. В отделении эндокринологии пациенту было проведено комплексное обследование по оценке состояния и функции щитовидной железы, а также выявлению возможных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диффузно-узловой зоб; эутиреоз; дефицит йода; тиреоидэктомия; гигантский зоб.

COMPRESSION SYNDROME IN GIANT EUTHYROID GOITER

© Tatyana Yu. Demidova, Anna S. Kochina*, Khudoyberdi Kh. Ibrokhimov, Aygul P. Khalilaeva

Russian National Medical University. Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Given the widespread iodine deficiency, diffuse and diffuse nodular euthyroid goiter is an urgent problem. A large goiter needs to be highlighted both from the perspective of possible complications for the patient, including a decrease in the quality of life and compression syndrome, as well as from the perspective of the complexity of surgical treatment, given the technical complexity of the operation and the high probability of intraoperative and postoperative complications. The article describes a clinical case of a patient admitted to the endocrinology department with a diagnosis of diffuse nodular goiter of the 2nd degree for examination with complaints of a huge deforming formation of the neck contours, difficulty breathing when walking and during sleep. It is known from the anamnesis that the patient has been observed for about 10 years by an endocrinologist with nodular goiter. The patient was repeatedly offered surgical treatment, which he categorically refused. In the Department of endocrinology, the patient underwent a comprehensive examination to assess the condition and function of the thyroid gland, as well as to identify possible complications.

KEYWORDS: diffuse nodular goiter; euthyroidism; iodine deficiency; thyroidectomy; giant goiter.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первые упоминания о зобе встречаются еще в трудах врачей Древнего Китая, Древней Индии и Древней Греции, а изображения людей с увеличенной щитовидной железой, сохранившиеся до наших дней, позволяют подчеркнуть актуальность зоба во все времена. В частности, известным является рельеф Клеопатры в храмовом комплексе в Дендере, на котором отчетливо заметно увеличение шеи в объеме. Изучением зоба занимался Гиппократ, считавший функцией щитовидной железы увлажнение воздуха и называвший увеличение щитовидной железы следствием употребления талой воды. Несколько позже в аюрведической медицине появляется классификация зоба в зависимости от наличия нарушения функции щитовидной железы, а также узловых образований, предлагается лечение зоба с помощью диеты и фитотерапии [1].

Нетоксический зоб — это заболевание, характеризующееся диффузным или узловым увеличением щитовидной железы без нарушения ее функции. Среди причин нетоксического зоба выделяют физиологические факторы (беременность, пубертат), дефицит йода, дисгормонез (спорадический зоб), воздействие зобогенных веществ (считается, что к ним относятся капуста, зобогенные лекарственные препараты, такие как парааминосалициловая кислота), лучевое воздействие, аутоиммунные процессы, гранулематозные заболевания [2]. Наиболее распространенной среди перечисленных причин является дефицит йода [3, 4]. На ранних стадиях заболевания дефицит йода приводит к компенсаторной гипертрофии тиреоцитов. Известны данные об ауторегуляции щитовидной железы йодом и аутокринными факторами роста, такими как инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа, эпидермальный ростовой фактор и фактор роста фибробластов, которые в условиях снижения содержания йода

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



в щитовидной железе оказывают мощное стимулирующее воздействие на тиреоциты. Поступая в тиреоцит, йод не только участвует в синтезе йодсодержащих гормонов щитовидной железы, но и образует химические связи с липидами, формируя йодлактоны и йодальдегиды. В норме эти соединения ингибируют действие приведенных выше факторов роста. При дефиците йода стимулирующее влияние факторов роста не ограничивается, помимо этого, повышается чувствительность аутокринных факторов роста к стимулирующему воздействию ТТГ, активируется ангиогенез [5–7].

В соответствии со статистическими данными зоб присутствует у каждого десятого человека на планете [8], однако распространенность зоба широко варьирует в зависимости от выраженности дефицита йода в различных регионах. Также есть данные о том, что частота зоба, как диффузного, так и диффузно-узловатого, повышается пропорционально возрасту [9]. Распространенность общего эндемического зоба в различных регионах России колеблется в пределах 5,2–70%, а в среднем по России составляет 31%. Распространенность зоба у женщин в 2–3 раза выше, чем у мужчин [10].

Некоторые авторы предлагают считать увеличение объема щитовидной железы более 70 мл или диффузно-узловатой зоб с размером одного из узлов более 6 см гигантским зобом. Несомненно, статистика гигантского зоба отличается от общей распространенности зоба в йододефицитных регионах. В частности, по данным А.Г. Мамедова и соавт., полученным на базе отделения хирургической эндокринологии Республиканской клинической больницы г. Махачкалы за два периода — 1997–2003 и 2007–2012 гг., удалось установить, что зоб гигантских размеров наблюдался соответственно в 6,4 и 4,9% в общей структуре оперированных больных [11]. Несмотря на более редкую распространенность, нетоксический зоб гигантских размеров представляет особую опасность для пациента в связи с возможными осложнениями (сдавление органов вследствие компрессионного синдрома), в том числе осложнениями хирургического лечения.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент С., 25 лет, поступил 16.05.2023 в эндокринологическое отделение ГКБ им. В.П. Демикова с диагнозом «диффузно-узловатый зоб» с целью обследования. Из анамнеза заболевания известно, что пациент отмечал рост образования в области шеи с 15 лет, обращался к разным врачам-эндокринологам, специалистами была неоднократно предложена тиреоидэктомия, однако от хирургического лечения пациент отказывался по личным соображениям. При оценке гормональной функции щитовидной железы в 2017 г. отклонений выявлено не было: уровень тиреотропного гормона (ТТГ) — 0,40 (0,27–4,2) мМЕ/л, результат анализа на антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) составил 1,2 (0–9) МЕ/мл. На повторном обследовании пациент оказался в 2021 г., где также не было выявлено отклонений в гормональных показателях (ТТГ — 0,832 (0,27–4,2) мМЕ/л; св. трийодтиронин (Т3) — 6,25 (3,1–6,8) пМоль/л; св. тироксин (Т4) — 14,17 (12–22) пМоль/л) и в отношении титра антител к рецептору ТТГ (1,51 (0,3–1,75) МЕ/л). В это же время на УЗИ

был измерен объем щитовидной железы, который составил 220 мл, узловые образования не выявлены. Также имеются данные о проведенной в 2021 г. тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), где было выявлено, что имеется подозрение на злокачественное опухолевое поражение в правой доле щитовидной железы (Bethesda V). В материале были обнаружены плотные скопления клеток фолликулярного эпителия с ядерными, клеточными и структурными признаками, подозрительными по наличию злокачественной опухоли, группы гиперплазированных клеток Гюртля (В-клетки), многочисленные скопления лимфоидных элементов разной степени зрелости. При ТАБ левой доли заключением было «доброкачественное поражение щитовидной железы (Bethesda II). Цитологическая картина кистозно-коллоидного зоба». В материале обнаружены диффузный коллоид, макрофаги, группы и небольшие скопления клеток фолликулярного эпителия, часть клеток с дистрофическими изменениями. Со слов пациента, ему были разъяснены риски отказа от хирургического лечения, однако переубедить в пользу операции его не удалось.

На момент госпитализации в ГКБ им. В.П. Демикова состояние пациента удовлетворительное. Рост 187 см, масса тела 133 кг, ИМТ 38,4 кг/м². Артериальное давление 125/85 мм рт. ст. ЧСС 74 в минуту. Дыхание везикулярное над всей поверхностью легких. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, значительно увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. Кожные покровы и слизистые нормальной окраски. Физиологические отправления в норме. При пальпации щитовидная железа плотной консистенции, заметно увеличена в объеме, выражено деформирует контуры шеи (рис. 1). В положении сидя при обычном положении головы затруднений дыхания пациент не отмечал, однако при запрокидывании головы дыхание было затруднено значительно. В отделении эндокринологии было проведено комплексное обследование больного для оценки гормонального статуса и выявления осложнений. В общем и биохимическом анализе крови, а также в общем анализе мочи отклонений от нормы выявлено не было. Результаты анализа гормональной функции щитовидной железы были следующими: ТТГ — 0,554 (0,27–4,2) мМЕ/л; св. Т4 — 1,14 (0,89–1,76) нг/мл; св. Т3 — 3,53 (1,8–4,2) пг/мл; кальцитонин — <2,00 (0–8,4) пг/мл; АТ-ТПО — 0,58 МЕ/мл (0–9 МЕ/мл).

На ЭКГ отклонений выявлено не было. При рентгеноскопии глотки и пищевода с контрастированием было определено смещение пищевода от срединной линии (на уровне Th1–Th3 позвонков) на 16 мм вправо, признаки рестрикции просвета пищевода за счет увеличенной щитовидной железы. Ультразвуковое исследование щитовидной железы и околощитовидных желез показало, что щитовидная железа значительно увеличена в размерах, обычно расположена, имеет четкие ровные контуры. Перешеек 3,3 см. Размеры правой доли составили 7,1×6,4×13,5 см, структура была диффузно неоднородной, экзогенность — смешанной. Васкуляризация ткани умеренная. Объем доли составил 323,5 см³. Левая доля была размерами 8,8×7,4×14,4 см, диффузно-неоднородной структуры, смешанной экзогенности, васкуляризация ткани умеренная. Объем доли составил 489,4 см³. Общий объем железы — 812,9 см³. Подвижность железы при глотании не нарушена. Передне-шейные лимфатические



Рис. 1. Внешний вид области шеи пациента.

узлы увеличены до 2,1×0,7 см. Эхографическая картина значительного увеличения и диффузных изменений ткани обеих долей, реактивной лимфаденопатии. Ti-RADS 1.

С помощью компьютерной томографии тканей шеи (рис. 2) было обнаружено, что щитовидная железа выражено увеличена в размерах: правая доля до 91×64×108 мм, левая доля до 153×90×67 мм, перешеек четко дифференцировать не представлялось возможным, структура щитовидной железы выражено неоднородная за счет множественных узловых образований с наличием участков пониженной плотности в структуре (кистозный компонент), неравномерной кальцификацией по контуру, размерами от 23×16 мм — верхний сег-

мент правой доли до 62×60 мм — верхний и средний сегменты левой доли. Увеличенная левая доля щитовидной железы деформировала и сместила трахею вправо, сужая просвет до 5 мм. Сосуды шеи смещены латерально и кзади увеличенной щитовидной железой. Признаков лимфаденопатии выявлено не было.

Под контролем УЗИ выполнена пункционная аспирационная биопсия узлового образования правой доли ЩЖ. Цитологическое исследование материала, полученного при пункции правой доли, показало, что в препарате обильный коллоид, макрофаги с гемосидерином в значительном количестве, фолликулярный эпителий с реактивными изменениями. Цитограмма



Рис. 2. Снимок компьютерной томографии.

соответствовала коллоидному зобу с кистозной дегенерацией (Bethesda II). Злокачественные клетки в пределах предоставленного материала отсутствовали.

Помимо зоба, пациент также страдает ожирением. Масса тела повышена с детства, диеты пациент не придерживается, регулярную физическую активность не поддерживает, в связи с особенностями работы ведет малоподвижный образ жизни. ИМТ пациента на момент госпитализации составлял 38,4 кг/м², что соответствует ожирению II степени. Одышка при физической нагрузке вследствие ожирения, усугубленная значительным сужением дыхательных путей, является дополнительным фактором, снижающим качество жизни данного пациента.

Учитывая наличие компрессионного синдрома, динамику увеличения объема щитовидной железы, выявленную при УЗИ и КТ щитовидной железы, а также анамнестические данные ТАБ о наличии подозрения на злокачественное поражение щитовидной железы, пациенту было рекомендовано в кратчайшие сроки обратиться в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для хирургического лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особый интерес представляют осложнения гигантского эутиреоидного зоба, которые ассоциированы со сдавлением трахеи, пищевода, нервных и сосудистых структур.

Сдавление трахеи

Следствием сдавления трахеи являются жалобы пациента на одышку, удушье, имеющие место постоянно или при определенном положении головы или тела. Данные жалобы в совокупности с жестким дыханием и наличием кашля отмечаются в 90% случаев у пациентов, направленных на хирургическое лечение по поводу зоба. Прогрессирующее сужение трахеи может приводить к гипоксии [12]. В ряде случаев сдавление трахеи может приводить к прогрессированию инфекций дыхательных путей посредством ухудшения дренирования легких при кашле. W. Din и соавт. описали клинический случай пациента с загрудинным зобом, перенесшего инфекцию дыхательных путей. Компрессия трахеи вызывала повышение внутригрудного давления во время кашля, что приводило к развитию синкопальных состояний [13].

Сдавление пищевода

Сужение просвета пищевода из-за сдавления зобом чаще всего проявляется в виде нарушений глотания, которые, по данным литературы, могут развиваться у 25% пациентов с загрудинным зобом [14]. Имеются данные о развитии варикозной болезни вен пищевода вследствие сдавления зобом верхней полой вены и ее ветвей [15]. Помимо этого, в литературе описаны и другие осложнения, такие как ларингофарингеальная рефлюксная болезнь, которая в широком смысле определяется как обратный поток желудочного содержимого в гортаноглотку. В исследовании, проведенном с помощью видеоларингоскопа у 25 больных с зобом и характерными жалобами, ларингофарингеальный

рефлюкс отмечался у 58–67% больных, а нарушение глотания при видеофлюороскопическом исследовании — у 86–90% больных [16].

Сдавление сосудов

У ряда больных, страдающих гигантским зобом, может наблюдаться синкопальный синдром в результате сдавления каротидных артерий и каротидного синуса. В описанном H. Agger-Neilsen и соавт. клиническом случае пациент с гигантским зобом, локализованным преимущественно с правой стороны шеи, страдал от синкопальных состояний при повороте головы вправо. В результате проведения КТ было выявлено, что зоб сдавливал общую сонную артерию и каротидный синус. Для лечения пациента была закономерно выбрана хирургическая тактика, однако, как только пациенту стали оказывать анестезиологическое пособие, была отмечена гемодинамическая нестабильность со снижением артериального давления (АД) до 65/30 мм рт.ст. Нормализации АД удалось достигнуть в положении пациента сидя, в котором операционная бригада была вынуждена провести операцию. После операции обмороки при вращении головы прошли, и пациент снова мог лежать ровно без дискомфорта [17]. Описан клинический случай редкого осложнения компрессионного синдрома при многоузловом зобе — тромбоза глубоких вен левой руки вследствие локальной компрессии сосудов. В данном клиническом случае у пациентки зоб имел загрудинное расположение преимущественно с левой стороны. С помощью КТ было выявлено, что зоб располагался в средостении и практически достигал дуги аорты, оказывая давление на левую брахиоцефальную вену [18]. Описан также клинический случай двустороннего сдавления брахиоцефальных вен в результате многоузлового зоба. В данном случае клинической симптоматикой являлось наличие отеков лица и верхних конечностей при отсутствии отеков нижней половины туловища [19].

Сдавление нервов

Среди последствий компрессионного синдрома при зобе в отношении нервных структур чаще всего приводятся данные о нарушении голоса вследствие сдавления левого возвратного гортанного нерва (ВГН) [15]. Также описаны случаи паралича диафрагмального нерва, что при двустороннем поражении может привести к острой дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции легких [20].

Наиболее оптимальным методом лечения при объемных образованиях с компрессионным синдромом является тиреоидэктомия [17]. В исследовании, проведенном среди 526 больных, которые перенесли тотальную тиреоидэктомию, тенденция к снижению осложнений наблюдается в течение следующих после операции 5 лет, при среднем сроке наблюдения 44 мес рецидивов заболевания не было. Результаты показывают, что тотальная тиреоидэктомия имеет преимущество в снижении риска рецидива [21].

Сами по себе операции на щитовидной железе относятся к операциям высокой степени сложности, частота повреждений ВГН варьирует от 1 до 23% случаев, и 2/3 пациентов после операций на щитовидной железе не удовлетворены качеством своего голоса [22], что

неблагоприятно влияет на качество жизни пациентов и их профессиональную деятельность. Наблюдения показали, что в ряде случаев при узловом зобе ВГН смещался от трахеи, совершая дугу вокруг узлов. Ориентиром, позволяющим визуализировать нерв в нижней трети, является нижняя щитовидная артерия. Визуализация ВГН именно на этом уровне важна, так как позволяет проследить ход нерва до места входа в гортань, в том числе и в наиболее уязвимом месте — в элементах связки Берри. Внедрение у пациентов техники тиреоидэктомии с визуализацией ВГН на гортанотрахеальных комплексах способствовало уменьшению нарушений фонации после операций с 21,6 до 0,98% [23].

Тиреоидэктомия сопровождается высоким риском развития послеоперационной гипокальциемии с клиническими симптомами 19,6% больных, которая в 15,5% наблюдений является транзиторной и в 4,1% — постоянной. Характерная клиническая симптоматика гипокальциемии не обязательно проявляется в первые сутки после операции, а может развиться значительно позже, вплоть до 5-х суток после операции и проявляться в прогрессировании снижения уровня кальция в крови [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую сложность операций и вероятность послеоперационных осложнений, риск жизнеугрожающих последствий компрессионного синдрома делает тиреоидэктомию наиболее оптимальным методом. В приведенном клиническом случае, учитывая прогрессирующее увеличение объема щитовидной железы, оперативное вмешательство может не только предотвратить развитие осложнений, но и значительно улучшить качество жизни пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Куринова А.Н., Никитина Т.В., Трухина Д.А., и др. Становление эндокринологии Древнего мира // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 4-7. [Kurinova AN, Nikitina TV, Trukhina DA, et al. The formation of endocrinology in the ancient times. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):4-7. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12878>
- Alkabban FM, Patel BC. *Nontoxic Goiter*. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Hetzel B. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*. 1983;322(8359):1126-1129. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90636-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90636-0)
- Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251-1262. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3)
- Hintze G, Koebberling J. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. *Thyroidology*. 1992;(4):37-40.
- Gartner R, Dugrillon A, Bechtner G. Evidence that iodolactones are the mediators of growth inhibition by iodine on the thyroid. *Acta Med Austriaca*. 1996;23(1-2):47-51.
- Российская ассоциация эндокринологов. Российская ассоциация врачей ультразвуковой диагностики. *Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода. Клинические рекомендации. 2020 г.* [Rossijskaja asociacija jendokrinologov. Rossijskaja asociacija vrachej ul'trazvukovoj diagnostiki. *Zabolevaniya i sostojanija, svyazannye s deficitom joda. Klinicheskie rekomendacii. 2020 g.* (In Russ.). Доступно по: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/zabolevaniya_i_sostoyaniya_svyazannye_s_deficitom_yoda.pdf Ссылка активна на 15.07.2023.
- Carlé A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(4):465-479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.01.001>
- Unlu MT, Kostek M, Aygun N, et al. Non-Toxic Multinodular Goiter: From Etiopathogenesis to Treatment. *Sisli Eftal Hastan Tip Bul*. 2022;56(1):21-40. doi: <https://doi.org/10.14744/SEMB.2022.56514>
- Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA, Panfilov KO. The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009—2015. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):21-37. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9308>
- Магомедов А.Г., Дибиров А.Д., Абдулхаликов А.С., и др. Гигантский зоб в практике эндокринного хирурга (описание серий наблюдений) // *Вестник ДГМА*. — 2014. — Т. 3. — №12. — С. 66-68. [Magomedov AG, Dibirov AD, Abdulkhalikov AS, et al. Giant goiter in the practice of endocrine surgery (description series of observations). *Vestnik DGMA*. 2014;3(12):66-68. (In Russ.).]
- Anders HJ. Compression syndromes caused by substernal goitres. *Postgrad Med J*. 1998;74(872):327-329. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.74.872.327>
- Din WBM, Farrar E, Liu C, Moor J. Cough syncope and tracheal compression secondary to a retrosternal goitre: looking for a pulmonary embolism. *BMJ Case Rep*. 2019;12(4):e228997. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228997>
- Abdullah AS, Bahjat AS, Mohammed AA. Huge toxic goiter extending to the posterior mediastinum; Case report with literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2019;62(1):69-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.08.016>
- Anders HJ. Compression syndromes caused by substernal goitres. *Postgrad Med J*. 1998;74(872):327-329. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.74.872.327>
- Hamdan A-L, Jabbour J, Al Zaghhal Z, Azar ST. Goiter and Laryngopharyngeal Reflux. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.5402/2012/208958>
- Agger-Nielsen H, Døssing H, Sørensen JR. Syncope due to giant goitre. *Ugeskr Laeger*. 2018;180(24):V01180048
- Hauten P, Bleumink G, Hovens M, et al. Unexpected Complication of a Multinodular Goitre. *Eur J Case Reports Intern Med*. 2016;3(2):190-195. doi: https://doi.org/10.12890/2016_000363
- McNeill CJ, Sinnott JD, Howlett D. Bilateral brachiocephalic vein compression: an unusual and rare presentation of multinodular goitre. *BMJ Case Rep*. 2016;3(2):bcr2016217074. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217074>
- Manning PB, Thompson NW. Bilateral phrenic nerve palsy associated with benign thyroid goiter. *Acta Chir Scand*. 1989;(155):429-430
- Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: Review of 526 cases. *World J Surg*. 2002;26(12):1468-1471. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6426-1>
- Vetshev PS, Yankin PL, Zhivotov VA, et al. Risk factors and prognosis of voice disorders after surgical treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;(4):5-14. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia20190415>
- Belokonev VI, Pushkin SYu, Kovaleva ZV, et al. Safe thyroidectomy for thyroid and parathyroid diseases. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(6):62-71. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202206162>
- Shulutko AM, Semikov VI, Gryaznov SE, et al. Risk of hypocalcemia after thyroid surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2015;(11):35-40. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia20151135-40>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кочина Анна Сергеевна**, ассистент [**Anna S. Kochina**, MD, assistant]; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>; e-mail anna_kochina@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [**Tatiana Y. Demidova**, MD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Иброхимов Худойберди Хусанжон угли, клинический ординатор [**Khudoyberdi Kh. Ibrokhimov**, resident];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2552-5028>; e-mail: khudoyberdi.ibrokhimov@mail.ru

Халилаева Айгул Парахат кызы, клинический ординатор [**Aygul P. Khalilaeva**, resident];
e-mail: aygulxalilaeva@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена 05.06.2023. Рукопись одобрена: 13.07.2023.
Received: 05.06.2023. Accepted: 13.07.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Демидова Т.Ю., Кочина А.С., Иброхимов Х.Х., Халилаева А.П. Компрессионный синдром при гигантском эу-тиреоидном зобе // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2022. — Т. 18. — № 4. — С. 14-19.
doi: <https://doi.org/10.14341/ket12752>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidova TYu, Kochina AS, Ibrokhimov KhKh, Khalilaeva AP. Compression syndrome in giant euthyroid goiter. *Clinical and experimental thyroidology*. 2022;18(4):14-19. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12752>

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОДОСТРОГО ТИРЕОИДИТА В ЭПОХУ ПАНДЕМИИ COVID-19



© В.В. Титова*, Т.Ю. Демидова, И.С. Чернышева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Подострый тиреоидит (ПТ) — это воспалительное заболевание щитовидной железы. Клинические проявления включают боль или дискомфорт в шее, болезненный диффузный зоб и преходящий эпизод гипертиреоза. Мы описываем случай 48-летней женщины, у которой не было симптомов, характерных для ПТ. Результаты анализов соответствовали клиническому диагнозу вторичного гипотиреоза. В анамнезе у пациентки были эпизод бессимптомного течения COVID-19 6 мес назад и боли в области шеи месяц назад. Данный клинический случай демонстрирует важность подробного сбора анамнеза, комплексного обследования и правильной интерпретации полученных лабораторных и инструментальных данных в постановке диагноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подострый тиреоидит; тиреотоксикоз; вторичный гипотиреоз; анамнез заболевания.

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING SUBACUTE THYROIDITIS DURING COVID-19 PANDEMIC

© Victoria V. Titova*, Tatiana Yu. Demidova, Irina S. Chernysheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Subacute thyroiditis is an inflammatory disease of the thyroid gland. Clinical manifestations include pain or discomfort in the neck, a painful diffuse goiter, and a transient episode of hyperthyroidism. We describe the case of a 48-year-old woman who had no symptoms characteristic of subacute thyroiditis. The test results were consistent with a clinical diagnosis of secondary hypothyroidism. The patient had a history of asymptomatic COVID-19 episode 6 months ago and neck pain one month ago. This case demonstrates the importance of a detailed history, comprehensive examination, and correct interpretation of laboratory and instrumental findings in making the diagnosis.

KEYWORDS: subacute thyroiditis; thyrotoxicosis; secondary hypothyroidism; anamnesis of the disease (medical history).

АКТУАЛЬНОСТЬ

Подострый тиреоидит (ПТ) — это заболевание щитовидной железы (ЩЖ) воспалительного характера, вирусной этиологии, длящееся от 1 нед до нескольких месяцев, чаще всего проявляющееся выраженной болезненностью в области ЩЖ и лихорадкой, иногда с присоединением симптомов тиреотоксикоза [1]. За последние годы в связи с пандемией COVID-19 не только увеличилась заболеваемость ПТ, но и изменилось клиническое течение ПТ: все чаще встречаются пациенты со слабовыраженной клинической картиной и бессимптомными формами заболевания [2]. Следует подчеркнуть, что для оптимального диагностического поиска важны подробный сбор анамнеза, комплексное обследование, особенно в таких случаях, когда на момент осмотра пациента жалобы не столь выраженные. Интерпретация результатов анализов без собранного анамнеза может ввести врача в заблуждение, направить по неверному пути диагностики и привести к неправильному лечению. В нашем клиническом случае сбор анамнеза играл ключевую роль в постановке диагноза.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 48 лет была госпитализирована в эндокринологическое отделение для диагностики и последующе-

го лечения заболевания ЩЖ, так как при обследовании в частной клинике были выявлены клинически значимые отклонения в лабораторных показателях функции ЩЖ.

На момент осмотра во время госпитализации жалоб не было. ЩЖ при пальпации не увеличена, эластичная, безболезненная, узловые образования также не пальпируются. Данные лабораторных исследований показали снижение уровней как тиреотропного гормона (ТТГ) <0,012 мкМЕ/мл (0,4–4), так и свободного тироксина (T_4) — 0,78 нг/дл (0,86–1,76). При ультразвуковом исследовании ЩЖ выявлены признаки диффузных изменений ткани обеих долей, узла перешейка, реактивной лимфаденопатии, TI-RADS 2.

По представленным выше данным, без дополнительного сбора анамнеза, логично заподозрить вторичный гипотиреоз, при котором снижаются уровни ТТГ, свободного T_4 , обусловленные снижением гипофизарной стимуляции секреторной активности ЩЖ. В связи с указанной гормональной картиной потребуются в первую очередь проведение МРТ структур головного мозга, что в рутинной клинической практике может увеличить время до постановки диагноза и назначения адекватного лечения.

При тщательном расспросе данной пациентки в анамнезе был выявлен перенесенный в течение последних 6 мес бессимптомный COVID-19, после которого отмечала

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



появление болей в области шеи с иррадиацией в нижнюю челюсть 1 мес назад (пациентка обращалась к стоматологу с данной жалобой), а также за 2 нед до госпитализации повышение температуры тела до 38°C. Пациентка отмечала, что как минимум в течение месяца появились внезапные перепады настроения, раздражительность, бессонница. В связи с появившимися дополнительными данными анамнеза возникли все основания усомниться в предварительном диагнозе «вторичный гипотиреоз», а также в интерпретации исходных гормональных отклонений и предположить новый диагноз «подострый тиреоидит, фаза гипотиреоза». Для подтверждения данного диагноза были проведены дополнительные лабораторные анализы, выявившие скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 41 мм/ч, С-реактивного белка (СРБ) — 0,1 мг/дл (менее 5). Во время госпитализации, в динамике (через 7 дней) было зафиксировано повышение СОЭ до 61 мм/ч, а также снижение свободного Т₄ до 0,66 нг/дл (0,86–1,76).

Итак, наличие у пациентки характерных для ПТ данных: перенесенная в анамнезе ОРВИ (COVID-19), боли в области шеи с характерной иррадиацией, температура, тиреотоксикоз с переходом в гипотиреоз (в последующем — в эутиреоз), повышение СОЭ, диффузные изменения ЩЖ на УЗИ [1] позволили подтвердить диагноз ПТ. Поскольку во время госпитализации болевой синдром и повышение температуры пациентку не беспокоили, других жалоб не было, лечение начали с назначения нестероидных противовоспалительных средств. В связи с отсутствием симптомов гипотиреоза и низким уровнем ТТГ заместительная гормональная терапия левотироксином во время госпитализации не потребовалась.

После выписки пациентке было рекомендовано продолжить прием напроксена 250 мг 2 раза в день в течение 10 дней с последующим общеклиническим анализом крови и определением СОЭ для решения дальнейшей тактики ведения [1], а также контроль свободного Т₄, ТТГ через 2 нед с последующим решением вопроса о целесообразности назначения левотироксина натрия при развитии стойкого гипотиреоза, контроль УЗИ ЩЖ через 3 мес для верификации морфологической картины, оценки динамики тиреоидита и исключения объемных образований.

Следует обратить внимание на необходимость проведения повторного УЗ-обследования после устранения связанных с ПТ симптомов и поражений ЩЖ. Согласно литературным данным, возможно сочетание ПТ и папиллярной карциномы ЩЖ, что, по статистике, было обнаружено у 3,1% пациентов, из которых в 30% случаев папиллярные карциномы ЩЖ не были выявлены во время первоначального сканирования и диагностированы только во время последующего УЗИ [3]. Любые подозрительные изменения ЩЖ — узлы или участки, которые не рассасываются или появляются после разрешения ПТ, должны пройти тонкоигольную аспирационную биопсию [4].

ОБСУЖДЕНИЕ

Жалобы пациентов с ПТ неспецифичны, поэтому люди часто обращаются к стоматологу, оториноларингологу или терапевту, прежде чем им окончательно выставят диагноз. До постановки верного диагноза может пройти от 2 нед до 6 мес [5]. Из-за неправильного

диагноза антибиотики без необходимости назначаются почти 50% пациентов с ПТ. Неэффективность одного антибиотика часто приводила к использованию другого, охватывающего более широкий спектр бактерий [5]. Эти наблюдения вызывают тревогу, поскольку устойчивость к антибиотикам, вызванная их неправильным использованием, является одной из наиболее серьезных угроз общественному здоровью и очень важной проблемой для современной медицины [6]. Также с 2020 г. отмечается повышенный рост заболеваемости ПТ, что связано с пандемией COVID-19 [7]. Ключевым фактором инфекции SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), который служит «рецептором», позволяющим вирусу проникать в клетку. Клетки ЩЖ богаты АПФ2, что делает их потенциальной мишенью для проникновения SARS-CoV-2 [8]. По статистике, одновременное наличие ПТ и COVID-19 встречалось до 20% пациентов, госпитализированных из-за COVID-19 [9, 10]. При этом при COVID-19 ПТ часто протекает без болевого синдрома [11]. Безболезненное течение ПТ может быть связано со сниженной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией ЩЖ, возникающей в результате лимфопении у пациентов с COVID-19 [12]. Из-за увеличения числа случаев безболезненного течения ПТ требуется дифференциальная диагностика с безболевым («молчащим») тиреоидитом [13], который обычно ассоциируется с повышенной концентрацией антител к тиреопероксидазе и нормальной СОЭ. В связи с этим для постановки диагноза ПТ должны быть выполнены два основных критерия: повышение СОЭ или уровня СРБ и гипозохенная область/области с размытыми краями и сниженной васкуляризацией при УЗИ, а также по крайней мере один из дополнительных критериев: сильный отек ЩЖ, боль или болезненность ЩЖ/доли, повышение уровня свободного Т₄ в сыворотке крови и подавление уровня ТТГ, снижение поглощения радиойода при скинтиграфии, результат тонкоигольной аспирационной биопсии, типичный для ПТ [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай показывает, что интерпретировать результаты обследования нужно только после тщательного сбора анамнеза и осмотра пациента. Это позволяет оптимизировать диагностический поиск, лабораторно-инструментальный комплекс обследований, снизить длительность госпитализации, а главное — быстрее назначить необходимое лечение, что влияет на выздоровление и дальнейший прогноз.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Демидова Т.Ю. — анализ и интерпретация полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Титова В.В. — участие в разработке концепции клинического случая, анализ и интерпретация полученных

данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Чернышева И.С. — участие в разработке концепции клинического случая; сбор и анализ полученных данных; написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)*. М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2020. [Rossijskaja asociacija jendokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii. Ostrye i hronicheskie tireoidity (iskljuchaja autoimmunnyj tireoidit)*. Moscow: Rossijskaja asociacija jendokrinologov; 2020. (In Russ.)].
2. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):1027-1039. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09648-y>
3. Nishihara E, Kudo T, Ito M, et al. Papillary thyroid carcinomas are highly obscured by inflammatory hypoechoic regions caused by subacute thyroiditis: a longitudinal evaluation of 710 patients using ultrasonography. *Endocr J*. 2020;67(5):569-574. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0597>
4. Gül N, Üzüm AK, Selçukbiricik ÖS, et al. Prevalence of papillary thyroid cancer in subacute thyroiditis patients may be higher than it is presumed: retrospective analysis of 137 patients. *Radiol Oncol*. 2018;52(3):257-262. doi: <https://doi.org/10.2478/raon-2018-0027>
5. Stasiak M, Michalak R, Stasiak B, Lewiński A. Time-lag between symptom onset and diagnosis of subacute thyroiditis — how to avoid the delay of diagnosis and unnecessary overuse of antibiotics. *Horm Metab Res*. 2020;52(01):32-38. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1033-7524>
6. European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). European Commission 2017 [cited 10.12.2020]. Available from: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf
7. Patients with COVID-19 may develop thyroid infection 21.05.2020 [cited 20.10.2020]. Available from: <https://www.endocrine.org/newsandadvocacy/newsroom/2020/patientswithcovid19maydevelopthyroidinfection>
8. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
9. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):739-741. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30266-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30266-7)
10. Lania A, Sandri MT, Cellini M, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):381-387. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>
11. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1171-1172. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01312-7>
12. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(5):507-510. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.09.001>
13. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):803-815. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z>
14. Stasiak M, Michalak R, Lewinski A. Thyroid primary and metastatic malignant tumours of poor prognosis may mimic subacute thyroiditis - time to change the diagnostic criteria: case reports and a review of the literature. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):86. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0415-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Титова Виктория Викторовна**, ассистент [**Victoria V. Titova**, MD, assistant]; адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: <https://ORCID.org/0000-0002-8684-6095>; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [**Tatiana Yu. Demidova**, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://ORCID.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Чернышева Ирина Сергеевна, ординатор [**Irina S. Chernysheva**, resident]; e-mail: 4ernysheva.irina@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена 05.06.2023. Рукопись одобрена: 21.06.2023.

Received: 05.06.2023. Accepted: 21.06.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Титова В.В., Демидова Т.Ю., Чернышева И.С. Особенности диагностики подострого тиреоидита в эпоху пандемии // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2022. — Т. 18. — №4. — С. 20-22. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12753>

TO CITE THIS ARTICLE:

Titova VV, Demidova TYu, Chernysheva IS. Difficulties in diagnosing subacute thyroiditis during COVID-19 pandemic. *Clinical and experimental thyroidology*. 2022;18(4):20-22. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12753>

ПРЕСС-РЕЛИЗ С КОНГРЕССА ОБЩЕСТВА ЭНДОКРИНОЛОГИИ ENDO 2022



В июне 2022 г. прошел ENDO 2022 — одно из ключевых международных мероприятий, посвященных эндокринным заболеваниям. В статье представлен краткий обзор клинической части мероприятия по вопросам заболеваний щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; рак щитовидной железы; левотироксин натрия; COVID-19.

PRESS RELEASE FROM THE ENDOCRINE SOCIETY ENDO 2022 ANNUAL CONFERENCE

ENDO 2022 — the key international event dedicated to endocrine diseases — was held in June 2022. This article provides a brief overview of the event and is focused on the thyroid disease.

KEYWORDS: thyroid; thyroid cancer; levothyroxine; COVID-19.

Общество эндокринологии (англ. Endocrine Society) — одно из самых крупных и авторитетных эндокринологических сообществ, насчитывающее более 18 000 специалистов в области клинической и фундаментальной эндокринологии, а его ежегодный конгресс ENDO — важное событие для специалистов, работающих в этих направлениях. В 2022 г. мероприятие прошло в городе Атланта, штат Джорджия, США, 11–14 июня в очном формате и онлайн. На конгрессе освещались как фундаментальные, так и клинические вопросы эндокринологии. Далее представлен краткий обзор основных новостей клинической части мероприятия по вопросам заболеваний щитовидной железы.

В сессии «Эндокринные дебаты: рак щитовидной железы в группе низкого риска» были представлены аргументы за и против активного наблюдения по сравнению с немедленным хирургическим вмешательством при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) в группе низкого риска. Активное наблюдение требует пристального внимания ко многим деталям. Так, характеристиками опухолевого образования, «идеальными» для активного наблюдения, являются: солидная опухоль ЩЖ с четкими краями, наличие не менее 2 мм нормальной паренхимы ЩЖ, окружающей опухоль, отсутствие признаков экстращитовидного распространения, вовлечения лимфатических узлов или метастазов, отсутствие динамики по данным ультразвукового исследования. Расположение рядом с гортанными нервами или трахеей, экстращитовидное распространение, документально подтвержденное увеличение размера опухоли на ≥ 3 мм, измененные лимфатические узлы или метастазы — признаки, «идеальные» для хирургического вмешательства. Также на сессии, кроме характеристик самой опухоли, активно обсуждались факторы пациента и врача, которые могут повысить/снизить эффективность наблюдения. К ним относятся: со стороны пациента — возраст, желание пациента использовать менее агрессивное лечение РЩЖ, беспокойство по поводу жизни с РЩЖ и возможности его прогрессирования, возможность соблюдать рекомендации врача на протяжении многих лет; со стороны врача — опыт активного наблюдения, наличие времени и ресурсов для долгосрочного наблюдения. В целом по результатам сессии активное наблюдение при ПРЩЖ в группе низкого риска может быть эффективным, но только если

соблюдены все факторы, способствующие этому, в особенности желание и возможности пациента [1–3].

В том числе был представлен метаанализ 13 независимых поствалидационных исследований по эффективности классификатора геномного секвенирования (Afirma GSC) узловых образований ЩЖ в реальных условиях. Метаанализ продемонстрировал, что использование GSC в реальной практике может в целом помогать врачам в исключении злокачественных новообразований в узловых образованиях ЩЖ неопределенного значения, тем самым избегая неоправданных хирургических вмешательств (чувствительность 97%, специфичность 88%, положительная прогностическая ценность 65%, отрицательная прогностическая ценность 99%) [4].

Также на конгрессе обсуждалось применение перорального раствора левотироксина натрия, который показал отсутствие различий при сравнении приема препарата натощак или за 5–10 минут перед употреблением кофе/пищи с высоким содержанием жиров. В заключение сообщения было отмечено, что существует заинтересованность в предоставлении пациентам большего количества возможностей приема препарата и, вследствие этого, улучшении приверженности к лечению. А также необходимы дальнейшие исследования для оценки различий в общей биодоступности в другие промежутки времени (включая период непосредственно перед приемом пищи).

Учитывая актуальность проблемы новой инфекции SARS-Cov-2, в том числе у пациентов с эндокринными нарушениями, на конгрессе были представлены несколько работ по влиянию вакцин против COVID-19 на ЩЖ как у пациентов с отсутствием нарушений функции ЩЖ в анамнезе [5], так и у пациентов с уже имеющимся гипотиреозом [6]. В исследовании на пациентах с отсутствием изменений в функции ЩЖ вакцинация против COVID-19 не приводила к клинически значимой дисфункции щитовидной железы. У пациентов, уже принимающих левотироксин натрия, вакцинация против COVID-19 не сопровождалась изменением дозы получаемого препарата, а также не была ассоциирована с повышенным риском неблагоприятных исходов у данных пациентов.

В 2023 г. ENDO пройдет в городе Чикаго, штат Иллинойс, США, с 15 по 18 июня в очном формате.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Chou R, Dana T, Haymart M, et al. Active Surveillance Versus Thyroid Surgery for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Thyroid*. 2022;32(4):351-367. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0539>
2. Roman BR, Brito JP, Saucke MC, et al. National survey of endocrinologists and surgeons regarding active surveillance for low-risk papillary thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2021;27(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.11.003>
3. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(10):1015-1020. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.1442>
4. Nasr CE, Andriol M, Endo M, et al. LBSAT255 Real World Performance Of The Afirma Genomic Sequencing Classifier (GSC) — A Meta-analysis. *J Endocr Soc*. 2022;6(1):A745–A746. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.1538>
5. Lui D, Lee CH, Cheung C, et al. LBODP093 Evaluation Of The Impact Of Covid-19 Vaccines On Thyroid Function And Autoimmunity And The Potential Influence Of Pre-existing Thyroid Autoimmunity On Neutralizing Antibody Responses. *J Endocr Soc*. 2022;6(1):A738. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.1523>
6. Chui C, Lau K, Lui D, et al. ODP514 Safety of Inactivated and mRNA COVID-19 Vaccination among Patients Treated for Hypothyroidism: a Population-based Cohort Study. *J Endocr Soc*. 2022;6(1):A780–A781. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.1614>

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 31.07.2023. Одобрена к публикации: 01.08.2023.

Received: 31.07.2023. Accepted: 01.08.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пресс-релиз с конгресса общества эндокринологии ENDO 2022 // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2022. — Т. 18. — № 4. — С. 23-24. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12761>

TO CITE THIS ARTICLE:

Press release from the Endocrine Society ENDO 2022 Annual Conference. *Clinical and experimental thyroidology*. 2022;18(4):23-24. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12761>